EINFLUSS DER TERTIÄRSTRUKTUR IN SALBEN AUF DIE FREIGABE AUS LÖSUNGSSALBEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem. -Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

REINHART VORREUTHER
aus
KÖLN

BONN 1979

EINFLUSS DER TERTIÄRSTRUKTUR IN SALBEN AUF DIE FREIGABE AUS LÖSUNGSSALBEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

REINHART VORREUTHER

aus

KÖLN

BONN 1979

Angefertigt mit Genehmigung

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. F. Müller

2. Referent: Priv.Doz. Dr. H. Stricker

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.1979

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn

Pharmazeutische Technologie

Direktor: Prof. Dr. F. Müller

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

I N H A L T

		Seite
1.	Einleitung	6
	1.1. Die Arzneiform "Salbe"	6
	1.2. Einflußgrößen auf eine topische Wirkung	7
	1.3. Wirkungsmechanismus der Salben	8
	1.4. Physikalisch-chemischer Aufbau der Salben	9
	1.5. Stofftransport in Salben	13
	1.5.1. Verteilungskoeffizient	19
2.	Problemstellung	21
3.	Meßverfahren	23
	3.1. Verfahren zur Aufklärung der Struktur	23
	3.1.1. Thermoanalytische Verfahren	23
	3.1.2. Mikroskopische Verfahren	24
	3.1.3. Kernresonanzspektroskopie	24
	3.2. Messung der Diffusion aus Lösungssalben	26
	3.2.1. Mathematisches Modell für die Diffusion aus Lösungssalben	26
	3.2.2. Ansatz für homogene Salben	28
	3.2.3. Ansatz für homogene Salben mit Grenzschicht	32
	3.2.4. Ansatz für Salben mit inneren Grenzflächen	35
	3.2.4.1. Lösung nach Wilson mit schneller Adsorption	35
	3.2.4.2. Lösung nach Crank mit Adsorption und Desorption	39
	3.2.4.2.1. Bedeutung der Parameter der Funktion nach Crank	43

Seite

4. Durchführung der Versuche 46
4.1. Struktur der Salbengrundlagen 46
4.1.1. Mikroskopische Bilder 46
4.1.2. NMR 47
4.1.3. Bestimmung des Tropfpunktes 5o
4.1.4. Bestimmung des Erstarrungspunktes 5o
4.1.5. Bestimmung des Verteilungskoeffizienten im Octanol/Wasser-System 5o
4.1.6. Bestimmung der Sättigungskonzentration 51
4.2. Freigabeparameter 52
4.2.1. Versuchsapparatur für Diffusionsversuche 52
4.2.2. Versuchsaufbau 52
4.2.3. Versuchsdurchführung 56
4.2.4. Berechnung der Parameter 57

5. Auswahl der Salbengrundlagen und Substanzen 61
5.1. Untersuchte Grundlagen 61
5.2. Untersuchte Arzneistoffe 64

6. Ergebnisse 65
6.1. Tropfpunkt, Erstarrungspunkt 65
6.2. Verteilungskoeffizienten, Sättigungskonzentration in Wasser 66
6.3. Kristallinität 66
6.4. Fest/flüssig - Anteile 72
6.5. Kurvendiskussion der Funktion nach Crank 84
6.6. Ergebnisse der Diffusionsversuche 1o1

7. Auswertung 1o8
7.1. Korrelationsanalyse 1o8
7.2. Ergebnisse der Korrelationsanalyse 111

Seite

8. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse 116

9. Anhang 124

9.1. FORTRAN - Rechenprogramme 124
9.2. Symbole und Dimensionen 134
9.3. Literaturverzeichnis 137

1. Einleitung

1.1. Die Arzneiform "Salbe"

Die Arzneiform "Salbe" gehört zu den halbfesten Zubereitungen. Unter diesen Oberbegriff fallen auch Zubereitungen wie Cremes, Pasten und andere Formen ähnlicher Konsistenz und Viskosität.

Salben sind bestimmt zur Anwendung auf der gesunden, kranken oder verletzten Haut, sowie auf Schleimhäuten der Körperöffnungen. Dabei kann der therapeutische Effekt durch die Salbengrundlage, oder durch medikamentöse Zusätze erreicht werden.
Für die Systematik ergeben sich nach K. MÜNZEL [1] folgende Möglichkeiten unter:

a) therapeutischen Gesichtspunkten
   Diese Systematik der Salben zielt auf die Belange des Mediziners und teilt ein nach Decksalben, Schutzsalben, Kühlsalben, Penetrationssalben, Resorptionssalben und kosmetischen Salben.
b) chemisch-physikalischen Gesichtspunkten
   Auf Grund der von MÜNZEL [1] angenommenen Gelstruktur lassen sich die Salbengrundlagen klassifizieren

   als Kohlenwasserstoffgele, Lipogele, Hydrogele, Polyaethylenglykolgele und Silicongele.
   Bei Verwendung von Hilfsstoffen und Wirkstoffen in diesen Grundlagen läßt sich jede der oben genannten Klassen weiter unterteilen in
   Lösungssalben, Suspensionssalben, Emulsionssalben und Suspensions-Emulsionssalben.
c) Eine andere Einteilung, in der die Grundlagen nach steigender Affinität zu Wasser geordnet sind, gibt L. LACHMANN [2]. Er unterscheidet Kohlenwasserstoffgrundlagen, "absorption bases", wasserabwaschbare Grundlagen und wasserlösliche Grundlagen.

Die exakte Einordnung in eines dieser Schemata ist wegen der Vielfalt der Kombinationsmöglichkeiten zwischen Grundlage, Wirkstoff und Hilfsstoff nicht immer möglich.

1.2. Einflußgrößen auf eine topische Wirkung

Für die externe Anwendung eines Pharmakons gibt es mehr Grundstoffe als für jede andere Form der Applikation einer Wirksubstanz. [2]

Für die Wirkung einer Salbe, die ja immer lokal angewandt wird, ist der Synergismus von vorwiegend drei Komponenten verantwortlich:

1) Art der Salbengrundlage
   Die Grundlage ist nicht nur Vehikel für den Wirkstoff, sondern kann selbst den Hautzustand beeinflussen. Durch wasserundurchlässige Salben wird die Verdunstung des körpereigenen Wassers gehemmt, so daß es sich aufstaut und die Haut stark hydratisiert wird und quillt. Auch eine Behinderung des Gasaustausches ist möglich. In diesem Sinne kann eine Grundlage zum Wirkstoff werden.
2) Art des Wirkstoffes
   Für die Wirkung ist die Konzentration des Pharmakons, sein physikalischer Aggregatzustand in der Grundlage (gelöst - ungelöst), seine Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit in der Grundlage von Bedeutung. Beim Transport der gelösten Wirkstoffpartikel in der Grundlage zum Ort der Wirkung oder des Eindringens in die Haut ist der Diffusionskoeffizient, die Molekülgröße und der Verteilungskoeffizient zwischen Salbe und Haut wichtig.
3) Zustand der Haut
   Die Faktoren auf der Akzeptorseite des Systems Salbe - Organismus lassen sich durch technologische Maßnahmen nicht beeinflussen. Hier seien nur kurz die Möglichkeiten

erwähnt, die eine Wirkung beeinflussen:
Der Hautzustand (intakt oder verletzt - pathologisch verändert)
Der Hautbezirk, hier besonders die unterschiedliche Behaarung und Verhornung der Haut und die Einwirkung unterschiedlicher Sekretionsorgane an verschiedenen Regionen des Körpers, die Größe des behandelten Hautareals und die Vorbehandlung.

Diese Einflußgrößen lassen sich in unübersehbarer Vielfalt kombinieren.
Immer müssen die einzelnen Komponenten sorgfältig aufeinander abgestimmt sein.
Technologische Inkompatibilitäten gilt es zu vermeiden, besonders muß auf Reaktionen zwischen Wirkstoff und den Hilfsstoffen der Salbengrundlage geachtet werden.

1.3. Wirkungsmechanismus der Salben

Der Transport eines Wirkstoffes aus der Arzneiform in den behandelten Organismus (Absorption) läßt sich in mindestens drei Teilschritte zerlegen. Dies sind:
Diffusion des Arzneistoffes in der Grundlage ,
Übertritt an der Grenzfläche Grundlage / Haut ,
Permeation oder Diffusion durch die Haut .
Diese drei Schritte werden jedoch nur bei einer Resorption des Wirkstoffes beobachtet.
Bei einer nur lokalen Wirkung, wie es für die meisten Salben zutrifft, beschränkt sich die Beschreibung auf die ersten beiden Teilschritte.
Enthält die Salbe den Wirkstoff in ungelöster Form, so muß dieser Wirkstoff um diffundieren zu können, gelöst werden. Dabei wird der Stoff in der Salbengrundlage bis zu seiner Sättigungskonzentration aufgelöst. Aus dieser Lösung heraus

erfolgt die Diffusion, während gleichzeitig ein neuer Teil in Lösung geht. Der langsamere Faktor bei diesen Vorgängen kann die Diffusion oder die Lösung des Wirkstoffes sein.
In den meisten Fällen der Resorption aus Salben ist nach W.A. RITSCHEL [3] der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Diffusion durch die Haut. Spezielle Transportmechanismen des aktiven oder erleichterten Transports wurden bisher nicht gefunden [4,5,6].
Umfang und Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung aus Salben sind nicht nur von chemischen und physikalischen Eigenschaften des Pharmakons abhängig (Löslichkeit, Lösungsgeschwindigkeit), sondern auch von der Salbengrundlage (Viskosität, Polarität u.a.) sowie von Hilfsstoffen [7,8,9].
Der Stofftransport in Salben ist ein Molekültransport, deshalb kann nur der gelöste Anteil der Arzneistoffe diffundieren.
Als Transportmechanismen innerhalb der Grundlage kommen also Diffusion und Konvektion in Frage.
Die Konvektion scheidet aus, da die Salbe nach der Applikation auf der Haut nicht mehr "verschoben" wird.
Besonderheiten sind in den Grenzschichten von Suspensionssalben denkbar.

1.4. Physikalisch - chemischer Aufbau der Salben

Allgemein wird heute angenommen, daß Salbengrundlagen in den meisten Fällen aus einer äußeren kohärenten Flüssigkeit bestehen, in der chemisch gleichartige oder chemisch verschiedene feste Teilchen dispergiert sind. Die festen Bestandteile bilden ein mehr oder weniger ausgeprägtes inneres Gerüst oder Netz, das die Flüssigkeit durch Sorptionskräfte festhält. Es soll in diesem Zusammenhang nicht geprüft werden, ob Salbengrundlagen als Gele anzusprechen sind, darüber ist man sich heute noch nicht einig, obwohl das Problem schon lange diskutiert wird [11, 23, 24, 38].

Nach Hüttenrauch [11] gehören die festen und flüssigen Bestandteile der Salbengrundlagen zur Tertiärstruktur.

Ausgehend von der Gelstruktur der Salben unterteilt er in vier Strukturniveaus:

1) Primärstruktur
   Art, Anzahl und Reihenfolge, in der die Atome in den Grundbausteinen der Gele, den Molekülen, angeordnet sind.
2) Sekundärstruktur
   Geometrie, Gestalt und Gestaltänderung (Deformierbarkeit) der Moleküle.
3) Tertiärstruktur
   Übermolekulare Strukturen, die aus den "Elementarpartikeln" (Molekülen) durch Zusammenlagerung hervorgehen.
4) Quartärstrukturen
   das Gesamtgefüge, das als Gel bezeichnet wird und mehr oder weniger sprunghaft durch eine Änderung der Bestandteile des Systems entsteht.

Die Einteilung lehnt sich eng an die Charakterisierung der Strukturen der Proteine [12] an. Durch Variation der Mischungsverhältnisse der einzelnen Bestandteile kann man die Tertiär- und Quartärstruktur der Salben beeinflussen. Ein Eingriff in die Sekundär- und Primärstruktur ist auf diese Weise nicht möglich. Primär- und Sekundärstruktur haben jedoch großen Einfluß auf den Aufbau der Tertiärstruktur. Hier lassen sich drei Fälle unterscheiden:

1) Tertiärstrukturen der flüssigen Phase

Die zwischenmolekularen Bindungskräfte, zum Beispiel der Paraffinkohlenwasserstoffe, sind abhängig von der Kettenlänge (Primärstruktur) und der sterischen Anordnung des Moleküls (Sekundärstruktur). Da die Bindungskraft eine Funktion des Molekülabstandes ist, besitzen stark verknäuelte oder stark verzweigte Moleküle eine kleinere Bindungskraft als unver-

zweigte, geradkettige Paraffine. Bei diesen sind die Berührungsflächen der Moleküle untereinander sehr viel größer.
Die intermolekularen Kräfte bewirken die Viskosität einer Flüssigkeit.
Bei Salben zeigt die flüssige Phase nicht nur die Eigenschaften der flüssigen niedermolekularen Bestandteile, sondern, bedingt durch den Charakter einer Lösung, auch die Eigenschaften der gelösten, höhermolekularen Paraffine.

2) Strukturen der Grenzflächen

Feste und flüssige Phasen treten miteinander in Wechselwirkung. Dabei kommt es zu einer Immobilisierung der flüssigen Phase im Sinne einer "multilayer adsorption". Die auftretenden Kräfte sind unspezifische, rein physikalische Benetzungsenergien ohne Ausbildung einer chemischen Bindung, so daß die Adsorption reversibel ist. Durch die hohe Immobilisierung der flüssigen Phase wird dem gesamten Salbensystem so viel Festigkeit gegeben, daß es wie ein fester Körper erscheint, wobei kein Gelgerüst vorliegen muß. Eine Veränderung der flüssigen Phase, sei es durch Zumischen flüssiger Salbenbestandteile, sei es durch Lösen von Arzneistoffen, wird die Adsorption beeinflussen.

Da die Moleküle der festen Phase in Form des statistischen Knäuels vorliegen, spielt die Temperatur bei der Immobilisierung eine große Rolle. Bei Temperaturerhöhung weiten sich die Knäuel auf, vergrößern ihre Oberfläche und immobilisieren so größere Anteile der flüssigen Phase.
Bei Temperaturerniedrigung geben sie Flüssigkeit ab und "verdünnen" so die flüssige Phase.

3) Strukturen der festen Phase

Bei den Molekülen, die die feste Phase der Salben aufbauen, finden sich alle Übergänge vom amorphen über den flüssig-

kristallinen bis zum kristallinen Zustand. Je nach dem Verzweigungsgrad der aliphatischen Kohlenwasserstoffe schwankt die Kristallisationstendenz. Unverzweigte Kohlenwasserstoffe haben unabhängig von der Kettenlänge gute Kristallisationseigenschaften. Befinden sich die Kettenverzweigungen vorzugsweise an einem Ende der Kette, so können durchaus durch Parallellagerung genügend großer unverzweigter Bezirke kristalline Bereiche entstehen. Das Gesamtmolekül erscheint dann im flüssig-kristallinen Zustand. Welche statistische Anordnung die Molekülketten im Kristallgefüge annehmen, ist noch umstritten. Diskutiert werden Fransen-, Faltblatt- und lamellare Strukturen.
Durch zunehmende Molekülverzweigung wird das Gefüge immer lockerer, so daß die Ausbildung streng geordneter Gebiete schließlich nicht mehr möglich ist. Den gleichen Effekt haben steigende Zusätze flüssiger Kohlenwasserstoffe. Sie lockern durch Lösung einzelner Molekülteile oder Einlagerung in das Kristallgefüge den Kristallaufbau.

Die Quartärstruktur der Salben entsteht durch Zusammenwirken von festen und flüssigen Phasen. Wie bei der Gelbildung ist hierzu ein bestimmtes Mengenverhältnis notwendig.

Salbengele können als Quellungsgele bezeichnet werden. Die ein Gel kennzeichnenden Eigenschaften treten erst oberhalb einer gewissen Mindestkonzentration der festen Phase auf. Der Gelierungsbereich wird durch Raumerfüllung, Deformierbarkeit und physikalische oder chemische Bindungen der Moleküle bestimmt.
Andererseits kann auch durch Zugeben flüssiger Anteile zu einer festen Substanz dieser Zustand erreicht werden. Hierbei quillt sozusagen der feste, kristalline Körper soweit auf, daß kristalline Berührungspunkte der Moleküle untereinander bis auf einige wenige, die die Konsistenz der Salbe bedingen, aufgelöst werden. Diese Verknüpfungspunkte sind keine irreversiblen Bindungen, sondern im Salbengel kann im Sinne eines

Fließgleichgewichts eine Bindung gelöst und wieder neu mit anderen Molekülen geschlossen werden. Die Immobilisierung der flüssigen Phase erfolgt durch Adsorption an die Oberfläche der festen Partikel des Gels, ein großer Teil wird außerdem durch sterischen Einschluß im Gerüstsystem festgehalten.
Die Energieinhalte der Tertiärstruktur bestimmen die "Festigkeit" der Grundlage. Die "Festigkeit" von Salben läßt sich mit Parametern wie Viskosität, Tropfpunkt, Erstarrungspunkt, Penetrometergrade beschreiben. Ein Maß für den Energieinhalt der festen, kristallinen Bestandteile der Tertiärstruktur ist die Größe und die Form der Kristalle.

1.5. Stofftransport in Salben

Bei der Betrachtung des Stofftransportes in Salbensystemen muß zwischen zwei Fällen unterschieden werden:

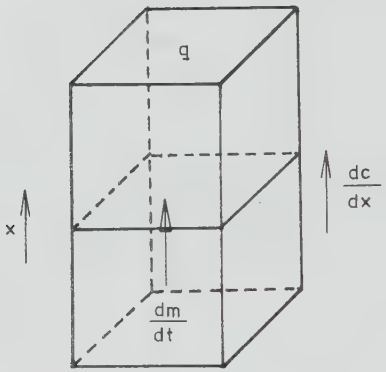
1) Salben, die nur gelöste Partikel enthalten.
   Man hat es hier mit einer echten molekulardispersen Verteilung oder einer kolloiddispersen Verteilung zu tun.

   Auf diese Fälle lassen sich die Fick'schen Diffusionsgesetze anwenden.

   Nach dem 1. Fick'schen Gesetz ist die Diffusionsgeschwindigkeit dm/dt in einer Schicht proportional dem Diffusionskoeffizienten D nach

$$\frac{dm}{dt} = - q \quad D \quad \frac{dc}{dx}$$

   wobei q die Fläche einer Schicht ist.



Danach erfolgt in einem geschlossenen System ein Konzentrationsausgleich in Richtung des Konzentrationsgefälles dc/dx, wenn die Diffusion nicht behindert ist.

Für die Diffusionskonstante D läßt sich nach der Einsteinschen Beziehung [10] eine Abhängigkeit nach

$$D = \frac{R\,T}{N_L\ 6\pi\eta r} = \frac{1}{6\pi\eta\ r}\ k\ T \qquad [cm^2\ t^{-1}]$$

angeben. Unter der Voraussetzung, daß die mittlere freie Weglänge der kolloidalen Teilchen (= Moleküle der Grundlage) sehr klein ist gegenüber dem Durchmesser der diffundierenden Partikel, gilt die obige Gleichung, wobei R die allgemeine Gaskonstante, T die absolute Temperatur , N_L die Loschmidtsche Zahl, η die Viskosität des Mediums, r der Radius der Teilchen und k die Boltzmann Konstante ist.

Normalerweise besteht innerhalb eines Salbensystems ein Konzentrationsgradient dc/dt am Ort x. Dann muß die zeitliche Änderung der Konzentration in der Phase berücksichtigt werden. Für einen Diffusionsprozeß, der nur in Richtung der x - Achse abläuft, wird dieser Gradient durch das 2. Ficksche Gesetz beschrieben.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

Für die meisten Versuchsanordnungen kommen Lösungen des 2. Fickschen Gesetzes in Frage.

2) Salben, die Wirkstoff ungelöst enthalten.

In diesem System ist der Vorgang der Diffusion begleitet von einer Auflösung der in der Salbe suspendierten Partikel.

Der Lösungsvorgang läuft solange ab, bis die Sättigungskonzentration des Arzneistoffes in der Grundlage erreicht ist.

Gleichzeitig erfolgt die Diffusion der gelösten Moleküle im Medium.
Bei der Betrachtung der Diffusion in Suspensionssystemen können also zwei Vorgänge geschwindigkeitsbestimmend sein.

a) Die Lösungsgeschwindigkeit im Medium, ausgedrückt durch das Gesetz von Noyes und Whitney

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot (c_s - c_t)$$

c_t = herrschende Konzentration [g/ml]
c_s = Sättigungskonzentration des Stoffes im Lösungsmittel [g/ml]
k = Konstante [t^{-1}]

Voraussetzung ist, daß die Oberfläche des zu lösenden Stoffes konstant bleibt.

b) Die Diffusion des gelösten Stoffes im Medium, ausgedrückt durch das 1. oder 2. Ficksche Gesetz.

T. Higuchi hat für die Diffusion in Lösungssalben mit suspendiertem Wirkstoff ein mathematisches Modell aufgestellt [13].

$$Q = (2A - c_s) \sqrt{\frac{D \; t}{1+2\,(A-c_s)/c_s}}$$

Q = absorbierte Arzneistoffmenge pro Fläche {g}
A = Gesamtkonzentration (gelöst und suspendiert) des Arzneistoffes im Vehikel {g/ml}
c_s = Löslichkeit des Arzneistoffes in der Salbengrundlage {g/ml}
D = Diffusionskoeffizient der Arzneistoffmoleküle in der Grundlage {cm^2/t}

Diese Gleichung beschreibt die Menge an Arzneistoff, die sich nach einer bestimmten Zeit t im Akzeptormedium befindet, unter der Annahme, daß der Wirkstoff sehr fein suspendiert ist, daß die Gesamtarzneistoffmenge viel größer als die gelöst vorliegende Menge ist, daß die Lösungsgeschwindigkeit hoch ist, daß die Diffusionsfläche unveränderlich groß ist während des Versuches und daß im Akzeptormedium "perfect sink" herrscht, das heißt, daß die Wirkstoffkonzentration zu keiner Zeit des Versuches 1o % der Sättigungskonzentration des Wirkstoffes im aufnehmenden Medium überschreiten darf.
Für pharmakokinetische Modelle ist diese Gleichung ungeeignet, da das Konzentrationsgefälle dc/dx an den Grenzen des Systems gleich 0 definiert ist, so daß eine Diffusion über die Grenzen der Salbe hinaus nicht möglich wäre, somit für eine Resorption des Wirkstoffes keine treibende Kraft zur Verfügung stünde.

Die hier dargestellten Verhältnisse sind nur auf einige Fälle anwendbar, da es selten gelingt, die Versuche so überschaubar aufzubauen, daß alle genannten Bedingungen erfüllt werden. Dennoch sollen diese zwei, diskutierten Fälle exemplarisch stehen für die vielen sich durch einen speziellen Versuchsaufbau ergebenden Lösungen eines Diffusionsgeschehens. Alle Lösungen lassen sich letztlich auf die oben genannten Fälle zurückführen.

Weindrich [27] gibt die exakte Gleichung in allen Fällen der Lösungsgeschwindigkeit mit allen Überlagerungen durch rasche oder langsame Diffusion an. Ausgehend von dem Differentialansatz

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + k (c_s - c) ,$$

der das Gesetz von Noyes und Whitney enthält, und für den folgende Anfangs- und Randbedingungen gelten:

$$c = c_o \quad \text{für} \quad 0 < x < 1, \quad t = 0$$

$$c = 0 \quad \text{für} \quad x = 1, \quad t = 0$$

$$\frac{dc}{dx} = 0 \quad \text{für} \quad x = 0, \quad t \geq 0$$

$$c = 0 \quad \text{für} \quad x = 1, \quad t \geq 0$$

erhält Weindrich eine Bestimmungsgleichung für die Menge Arzneistoff, die an der Stelle x = 1 aus der Salbe austritt und in die Akzeptorphase übertritt.

$$M = - D \cdot Q \cdot \left(\frac{A}{B} \cdot \sqrt{|B|/D} \cdot \tanh 1 \cdot \sqrt{|B|/D} \cdot (t_2 - t_1) \right.$$

$$+ \frac{8Al}{D} \cdot \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n 4l^2(-\sin(2n+1)\pi/2)}{(4Bl^2/D-(2n+1)^2\pi^2)^2 D} \cdot$$

$$\cdot \{\exp\{(-(2n+1)^2\pi^2+4Bl^2/D)\frac{Dt_2}{4l^2}\}-\exp\{(2n+1)^2\pi^2+4Bl^2/D)\frac{Dt_1}{4l^2}\} \}$$

$$+ 2c_o \cdot \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n(-\sin(2n+1)\pi/2)4l}{(4Bl^2/D-(2n+1)^2\pi^2)D}$$

$$\cdot \{\exp\{(-(2n+1)^2\pi^2+4Bl^2/D)\frac{Dt_2}{4l^2}\}-\exp\{(-(2n+1)^2\pi^2+4Bl^2/D)\frac{Dt_1}{4l^2}\} \})$$

M	= Menge Wirkstoff, der von der Salbe freigegeben wird	{g}
l	= Länge der Salbenschicht	{cm}
t_1, t_2	= Meßzeiten	{sec}
B	= Stoffübergangskonstante	$\{sec^{-1}\}$
A	= Wirkstoff, der pro Zeit- und Volumeneinheit in Lösung geht	{g/ml/s}
n	= ganze Zahl	
c_o	= Anfangskonzentration	{g/ml}

1.5.1. Verteilungskoeffizient

Nach dem Nernstschen Verteilungsgesetz

$$\frac{L_1}{L_2} = k$$

L_1 = Löslichkeit eines Stoffes in Phase 1 {g/ml}
L_2 = Löslichkeit desselben Stoffes in Phase 2 {g/ml}
k = Verteilungskoeffizient

ist der Verteilungskoeffizient das Verhältnis der Löslichkeiten eines Stoffes in zwei aneinandergrenzenden, aber nicht mischbaren, getrennten Phasen. Die Beziehung gilt mit gewissen Einschränkungen. Die Konstante ist temperaturabhängig und von der Beschaffenheit der Phasen 1 und 2 und vom Stoff abhängig.

a) Da Salben "in vitro", zum Beispiel gegen Wasser, auf die Freigabe eines Wirkstoffes geprüft werden, wird sich zwischen der Phase Salbe und der Phase Wasser ein Verteilungskoeffizient ausbilden.
Im folgenden wird der Verteilungskoeffizient Salbe/Wasser definiert als

$$k = \frac{\text{Konzentration in der Grundlage}}{\text{Konzentration in der Wasserphase}} = \text{const.}, \; t \to \infty$$

b) Bezeichnet man Salben als Mehrphasensysteme [23,24,25], wie es aufgrund der inneren Strukturen sicher sinnvoll ist, dann lassen sich feste, kristalline und flüssige Bereiche innerhalb der Salbengrundlage unterscheiden. Definiert man den Begriff Phase im Sinne von Jost [26], kann auch zwischen

diesen Grenzflächen fest/flüssig ein Verteilungskoeffizient bestehen. Wirkstoff, der durch Adsorption an diesen Grenzflächen festgehalten wird, steht danach im Gleichgewicht mit frei gelöstem Arzneistoff, wenn keine Diffusion in oder aus dem flüssigen Anteil der Grundlage stattfindet.

Als Verteilungskoeffizient läßt sich das Verhältnis von Adsorptionskonstante zu Desorptionskonstante ansehen. Da gilt:

$$\frac{dS}{dt} = \lambda c - \mu S$$

S = Konzentration des adsorbierten Substanzanteils {g/ml}
c = Konzentration des frei gelösten Substanzanteils {g/ml}
λ = Adsorptionskonstante $\{t^{-1}\}$
μ = Desorptionskonstante $\{t^{-1}\}$

läßt sich im Gleichgewichtszustand der Diffusion, das heißt, wenn dc/dt = 0 ist, schreiben:

$$\frac{S}{c} = \frac{\lambda}{\mu} = R$$

Dieser Zustand ist definiert für $t \to \infty$.

2. Problemstellung

Umfang und Geschwindigkeit der Freigabe eines Arzneistoffes aus einer Salbe sind Kriterien einer wirksamen epicutanen Therapie.

Die die Freigabe bestimmenden, frei wählbaren und unabhängigen Faktoren sind in der Salbengrundlage zu suchen. Sie betreffen die Diffusion des Wirkstoffes in der Grundlage an die Grenzfläche. Will man diese Faktoren in ihrer Wirkung auf die Freigabe untersuchen, zwingt die besondere Komplexität von Salbensystemen dazu, die Parameter im Diffusionsgeschehen möglichst klar voneinander zu trennen.

Dies ist mit Hilfe von "in vitro"-Untersuchungsverfahren und mit mathematischen Modellen möglich.

Versuche, das Diffusionsgeschehen durch einen oder zwei Parameter (Diffusions- und Verteilungskoeffizienten) zu charakterisieren, brachten ein Ergebnis, in dem die besonderen Strukturen in Salben allerdings noch unberücksichtigt blieben. In Salbengrundlagen lassen sich flüssige und feste, kristalline Bezirke unterscheiden. Durch diese Inhomogenität kommt es zu Grenzflächenerscheinungen innerhalb der Salbengrundlage. Es handelt sich dabei um Grenzflächen fest/flüssig. Durch Adsorption und Desorption von Wirkstoff an diesen inneren Flächen kann der Transport in dem Vehikel behindert werden. Ein Einfluß auf die Konzentration des Arzneistoffes in der Grundlage, ist wahrscheinlich, da das Volumen der Salbe auf das Volumen der flüssigen Phase reduziert wird. Eventuell hat die feste Phase der Salbe eine Verlängerung des Diffusionsweges zur Folge.

Ziel dieser Arbeit ist es, ein neues mathematisches Modell auszuarbeiten, das neben Transport- und Verteilungseigen-

schaften auch die Adsorptions- und Desorptionsparameter des Wirkstoffes wiedergibt. Es sollen alle möglichen Fälle der Behinderung berücksichtigt werden:

Die flüssigen und festen Bereiche und damit die inneren Grenzflächen der Salben gehören zur Tertiärstruktur. Allgemein gültige Voraussagen über die Eignung einer Salbengrundlage im Hinblick auf eine rasche Freisetzung des inkorporierten Wirkstoffes lassen sich besser geben, wenn es gelingt, die Tertiärstruktur genauer zu bestimmen.

Die bisher benutzten Parameter wie Viskosität, Konsistenz und Schmelzverhalten sind nur bedingt als Charakteristika der inneren Struktur anzusehen. Diese Kenngrößen sind abhängig von der Tertiärstruktur, sie erlauben jedoch keine quantitativen Rückschlüsse auf die Struktur. Besser geeignet sind Kennzahlen, die stärker das molekulare Erscheinungsbild der Grundlagen beschreiben. Die innere Grenzfläche läßt sich über die Größe der Kristalle abschätzen, die Verteilungsräume des gelösten Wirkstoffes sind durch den flüssigen und festen Anteil des Vehikels gekennzeichnet.

Schließlich soll geprüft werden, in welchem Maß sich die Strukturparameter auf die Freigabeparameter auswirken.

3. Meßverfahren

3.1. Verfahren zur Aufklärung der Struktur

3.1.1. thermoanalytische Verfahren

Das wohl am häufigsten benutzte Verfahren zur Kennzeichnung der Struktur von festen Fetten oder Wachsen ist das Aufnehmen von Schmelzkurven solcher Verbindungen in Form der Differentialthermoanalyse (DTA) oder der Differentialthermocalorimetrie (DSC). Beide Verfahren zeichnen den Verlauf einer Meßgröße auf, die einmal als Charakteristikum der Probe, einmal als Charakteristikum einer Referenzsubstanz gewertet wird.

Bei der Differentialthermoanalyse wird die Probe mit konstanter Geschwindigkeit aufgeheizt und die Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenzsubstanz gemessen. Energieverbrauchende Umwandlungen, z.B. Schmelzen, Sieden, erkennt man als negative Abweichungen von der Bezugsgeraden, energieliefernde, z.B. Kristallisation als positive.
Bei der DSC wird die Temperatur von Probe und Referenz gleich gehalten. Die Differenz in der Leistungsaufnahme wird aufgezeichnet.
Bei der Vielzahl von möglichen Kombinationen, Mischkristallen, Eutektika usw., die sich in so komplizierten Substanzgemischen, wie sie in Salbengrundlagen vorkommen, ist es nur schwer möglich, jedes einzelne Schmelzintervall exakt zu bestimmen. Die Auflösung der Geräte ist zu gering. So können nur qualitativ vergleichende Aussagen auf Grund dieser Messungen gemacht werden.

3.1.2. mikroskopische Verfahren

Kristalline Strukturen, die nicht dem kubischen Gitter angehören, sind unter dem Polarisationsmikroskop zu erkennen. Bei Schwarz-Weiß-Betrachtung leuchten die Kristalle hell auf, bei der Betrachtung mit dem $\lambda/2$ - Filter erkennt man Kristalle durch ein Abweichen in der Farbe von der rotvioletten Grundfarbe. Ein Auszählen und Ausmessen der Kristallstrukturen ist möglich, wenn auch die Aussage dadurch eingeschränkt wird, daß die Begrenzung der kristallinen Bezirke meist unscharf verläuft.

3.1.3. Kernresonanzspektroskopie

Die physikalische Grundlage der Kernresonanzspektroskopie (NMR) ist der Kernmagnetismus. Die Wechselwirkung zwischen den magnetischen Kernmomenten der ^{1}H-Protonen und einem äußeren, starken Magnetfeld führt zu bestimmten Energiezuständen der Protonen. Die Absorption der Energie kann als Resonanzsignal sichtbar gemacht werden.

Die Frequenz, das heißt die Energie, bei der Resonanz der Protonen beobachtet wird, ist abhängig von der magnetischen Wechselwirkung der Kerne untereinander und der Umgebung, in der sich die Kerne befinden, also der magnetischen Abschirmung, bedingt durch zum Beispiel das Vorhandensein funktioneller Gruppen. So läßt sich die Struktur von chemischen Verbindungen durch Messung der Resonanzfrequenzen und Vergleich mit bekannten Resonanzsignalen aufklären.
Innerhalb eines Spektrums ist die Fläche unter den Resonanzsignalen der Anzahl an resonanzgebenden Protonen proportional.

Auch im Festkörper und im flüssigen oder gelösten Zustand springen die Protonen in die diskreten Energieniveaus und zeigen so ein Resonanzspektrum. Da die angeregten Zustände während der Resonanzbedingung mit den Grundzuständen im Gleichgewicht stehen, kommt es zu einem ständigen Austausch der Energie der Kerne mit der Umgebung, so daß letztlich thermische Energie frei wird. Hier besteht ein Unterschied zwischen den Spektren von Lösungen oder Flüssigkeiten und von Festkörpern, also Kristallen. Die Abgabe der Energie, die die Kerne im angeregten Zustand besitzen, kann auf zwei Arten erfolgen.

1) Der Austausch der Energie mit der Umgebung geschieht bei allen Kernen und erfolgt nach einem Zeitgesetz erster Ordnung. Der Mechanismus der Energieübertragung besteht in einer magnetischen Dipol-Dipol - Wechselwirkung der Moleküle. Die Linienbreite der Resonanzsignale beinhaltet die Zeit, die zur Einstellung des Gleichgewichtes benötigt wird (Relaxationszeit T_1).

2) Der Energieaustausch kann jedoch auch zum größten Teil über eine Wechselwirkung der magnetischen Kernmomente erfolgen. Je dichter oder je geordneter die Kerne benachbart sind, desto schneller wird der Energieübergang erfolgen. Ein schneller Energieübergang liefert unscharfe Resonanzsignale, die mehrere kHz breit sein können und dann im magnetischen Grundrauschen untergehen.

Dies Phänomen ist besonders bei der Aufnahme von Spektren kristalliner Festkörper deutlich, tritt jedoch auch bei dicht gepackten Kernen auf. Die Relaxationszeit T_2 läßt sich aus der Linienbreite der Resonanzsignale bestimmen.

Der Übergang von scharfen Signalen bei flüssigen Substanzen zu Signalen, die so breit sind, daß sie im Grundrauschen untergehen, erfolgt sprunghaft.

Zur exakten Messung der chemischen Verschiebung ist es notwendig, die Spektrometer zu kalibrieren. Man verwendet zur

Eichung der magnetischen Induktion Standards, deren chemische Verschiebung bekannt ist. So lassen sich auch für andere Protonen die absoluten Resonanzfrequenzen bestimmen. Es gibt innere und äußere Standards. Bei Kalibrierung mit inneren Standards, die zur Meßlösung gegeben werden, herrschen überall gleiche Feldstärken und Korrekturen erübrigen sich. Allerdings können chemische und magnetische Wechselwirkungen auftreten. Diese sind ausgeschlossen bei der Methode des äußeren Standards, der in einer separaten, koaxial zur Meßküvette angeordneten Kapillare getrennt vom Prüfmedium dem gleichen Magnetfeld ausgesetzt wird. Hierbei muß die gemessene chemische Verschiebung korrigiert werden, da in Probe- und Referenzlösung nicht die gleiche Feldstärke herrscht.

Außerdem dient der Standard, gleich ob innerer oder äußerer, der Einstellung der Feldhomogenität und der gleichen Empfindlichkeit gegenüber dem Resonanzsignal.
Bei der Aufnahme der Spektren muß auf folgendes geachtet werden:

1) Temperaturkonstanz
2) Feldhomogenität
3) exakt gleiche Empfindlichkeit, damit die Spektren untereinander verglichen werden können. [14,15]

3.2. Messung der Diffusion aus Lösungssalben

3.2.1. mathematisches Modell für die Diffusion aus Lösungssalben

Um den Diffusionsvorgang in einer Salbe messen zu können, muß eine Versuchsanordnung gewählt werden, die Messungen der Konzentrationsänderung ohne Störung der Diffusion zuläßt. Dies kann nur indirekt erreicht werden, wenn man den Wirkstoff

aus der Salbengrundlage in eine zweite, analytisch zugängliche Phase diffundieren läßt und dort die Zunahme der Wirkstoffmenge nach bestimmten Zeiten ermittelt. Die Akzeptorphase muß einen schnellen Stoffübertritt aus der Salbe gestatten und ein gutes Medium für die Konzentrationsbestimmung sein. Wasser als homogene Phase erfüllt diese Voraussetzungen. Wenn die Wasserphase kräftig gerührt wird, erfolgt der Stoffübergang an der Grenzfläche der beiden Phasen rasch und der Wirkstoff liegt homogen verteilt in Lösung vor. Dabei darf sich die Salbengrundlage nicht lösen, und die Grenzfläche Salbe/Wasserphase muß konstant bleiben.

Ein mathematisches Modell, das diesem Diffusionsvorgang entspricht, ist von H. Rudolff [37] beschrieben worden. Es wurde folgende Versuchsanordnung gewählt: In einem unten geschlossenen Glaszylinder mit dem Querschnitt q befindet sich eine Salbenschicht der Dicke l. Die Salbe enthält den gelösten Wirkstoff in der Konzentration c_o. Über der Salbe befindet sich Wasser mit der Schichtdicke a. Ein Glasrührer reicht durch einen durchbohrten Kunststoffdeckel in die Wasserphase. Die ganze Apparatur wird in einem Wasserbad auf 30° C thermostatisiert. Sofort nach Zugabe des Wassers wird mit dem Rühren begonnen. Zu Beginn des Versuches befindet sich die gesamte Wirkstoffmenge in der Salbe, während die wässrige Phase frei von Wirkstoff ist. Im Laufe der Zeit diffundiert nun der Wirkstoff in der Salbenschicht zur Grenzfläche Salbe/Wasser. Hier wird er von der Wasserphase aufgenommen und durch das Rühren sofort homogen verteilt. Die Konzentration des Stoffes c_t in der Wasserphase wird nach bestimmten Zeiten spektralfotometrisch bestimmt.

Wir behielten dieses Modell für unsere Diffusionsversuche bei.

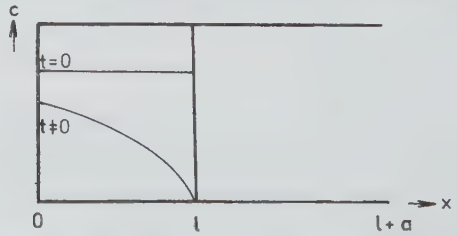
Der von Rudolff [37] beschriebene mathematische Ansatz stellt eine Lösung des 2. Fickschen Gesetzes dar und findet sich im nächsten Kapitel.
Die mathematische Lösung von Rudolff geht von einer homogenen

Salbenphase aus. Dies ist eine vereinfachende Annahme. Im Inneren der Salbengrundlage befinden sich Grenzflächen, an denen während des Diffusionsvorganges Reaktionen ablaufen. Es handelt sich hierbei um Adsorptions- und Desorptionsvorgänge. Auch ein Einfluß der Grenzfläche Salbe/Wasser auf die Diffusion ist denkbar. Das Ficksche Gesetz muß entsprechend erweitert werden.

In den folgenden Kapiteln sollen einige dieser Abwandlungen des Fickschen Diffusionsgesetzes in ihren mathematischen Lösungen vorgestellt werden.

3.2.2. Ansatz für homogene Salben

W.I. Higuchi gibt eine Lösung des 2. Fickschen Gesetzes an [30], um die Diffusion eines Wirkstoffes aus einer Salbe der Schichtdicke l in eine gut gerührte Wasserphase der Dicke a zu beschreiben. Die Voraussetzung für die Gültigkeit der beschriebenen Lösung ist, daß die Länge der Wasserphase a unendlich groß ist. Der Diffusionskoeffizient muß konstant sein. Dann herrscht zu allen Zeiten des Versuches ein "perfect sink". Für die praktische Anwendung gilt, daß die Konzentration in der Wasserphase 1o % der Sättigungskonzentration des diffundierenden Stoffes in Wasser nicht übersteigen darf.
Das verwendete Modellsystem läßt sich folgendermaßen darstellen:



Für dieses Modell sollen die folgenden Annahmen gelten:

Es diffundiert nur ein Stoff. Bestandteile der Salbengrundlage diffundieren nicht.
In der Wasserphase soll kein Konzentrationsgefälle in Abhängigkeit vom Ort bestehen.

$$\frac{dc}{dx} = 0 \quad \text{für} \quad l < x < l + a, \quad t \geq 0$$

$$\frac{dc}{dx} = 0 \quad \text{für} \quad x = 0,\ x = l + a, \quad t \geq 0$$

Der diffundierende Stoff soll an der Grenzfläche der Phasen schnell in die Akzeptorphase übertreten.

Innerhalb der Salbenphase sollen keine Reaktionen ablaufen.
Die Salbe stellt eine homogene Phase dar.
Lösungen unbestimmter Differentialgleichungen, wie sie das 2. Ficksche Gesetz darstellt, lassen sich durch Laplace - Transformation finden. [31,32]
Mit den oben angegebenen Randbedingungen und folgenden Anfangsbedingungen

$$c = c_o \quad \text{für} \quad t = 0, \quad 0 < x < l$$
$$c = 0 \quad \text{für} \quad t \geq 0, \quad l < x < l + a$$

ergibt sich:

$$M = l \cdot c_o \cdot \left(1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{-\left(\frac{D\,(2n+1)^2 \pi^2 t}{4 \cdot l^2}\right)}\right)$$

M	= Menge freigesetzter Stoff zur Zeit t	[g]
c_o	= Anfangskonzentration in der Salbe	[g/ml]
n	= ganze Zahl	

Rudolff [37] geht für die Diffusion eines in einer Salbe gelösten Arzneistoffes ebenfalls vom 2.Fickschen Gesetz aus.

Die für praktische Versuchsdurchführungen, sowie für die Theorie nicht zutreffende Randbedingung des "perfect sink" umgeht er durch Beschränkung der Akzeptorseite auf eine endliche Länge. Das Volumenverhältnis von Wasser- zu Salbenschicht kann unter Zugrundelegung eines einheitlichen Durchmessers durch die Längen der beiden Schichten wiedergegeben werden.

$$\alpha = \frac{a}{l}$$

Da ein Verteilungskoeffizient zwischen den Phasen auftritt, wird α modifiziert zu

$$\alpha = \frac{a}{k \cdot l} = \frac{a\ cw_\infty}{l\ cs_\infty} = \frac{MW_\infty}{MS_\infty}$$

l	= Länge der Salbenschicht	{cm}
a	= Länge der Wasserschicht	{cm}
cw_∞	= Konzentration in der Wasserphase zur Zeit $t \to \infty$	{g/ml}
cs_∞	= Konzentration in der Salbe zur Zeit $t \to \infty$	{g/ml}

MW_∞ = Menge Wirkstoff im Wasser zur Zeit $t \to \infty$ {g}

MS_∞ = Menge Wirkstoff in der Salbe zur Zeit $t \to \infty$ {g}

Als Konzentrationsgleichung geschrieben ergibt sich folgende Lösung für die Diffusion eines Stoffes aus einer Lösungssalbe

$$c_t = \frac{c_o \; l}{a} \; \frac{\alpha}{1+\alpha} \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2\alpha \; (1+\alpha)}{1+\alpha+ \; \alpha^2 \cdot q_n^2} \; e^{- \; q_n^2 \; \tau}\right)$$

c_t = Konzentration in der Wasserschicht zur Zeit t {g/ml}

c_o = Anfangskonzentration in der Salbe {g/ml}

mit

$$\tau = \frac{D \; t}{l^2}$$

und q_n als den positiven Nullstellen der Gleichung ($q_n = 0$ ist nicht zugelassen)

$$\tan q_n + \alpha \; q_n = 0$$

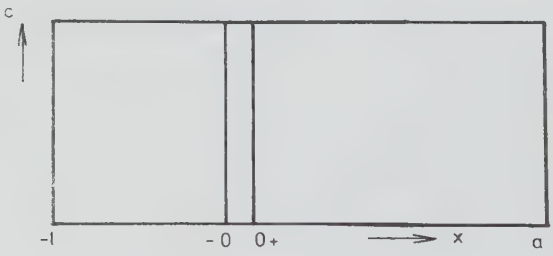
In den folgenden Kapiteln sollen spezielle Erweiterungen des 2. Fickschen Gesetzes behandelt werden, denn Higuchi hatte festgestellt, daß die so gewonnenen Diffusionskoeffizienten wenig aussagekräftig sind. Rudolff konnte sein Modell nicht umkehren, wie es physikalisch möglich sein sollte. So war anzunehmen, daß die Salbenphase nicht homogen ist.

Bei Berücksichtigung der Inhomogenität der Salbenphase ergeben sich Erweiterungen des 2. Fickschen Gesetzes. Einige Fälle der Behinderung der Diffusion werden im folgenden diskutiert.

3.2.3. Ansatz für homogene Salben mit Grenzschicht

Eine explicite Lösung für die Diffusion aus einer Lösungssalbe mit Behinderung an der Grenzfläche wird von Feige [34] gegeben.

Das verwendete Modell wird durch die folgende Abbildung verdeutlicht:



Die Salbenschicht habe die Länge l, die Wasserphase die Länge a. In der Salbe soll der Stofftransport nach dem 2. Fickschen Gesetz ablaufen, ebenso in der Wasserphase. Die Wasserphase wird gut gerührt, so daß der Diffusionskoeffizient sehr groß wird.
Dadurch geht in der Wasserphase dc/dx gegen null.
Die Anfangsbedingungen lauten:

$$c = c_0 \quad \text{für} \quad -l < x < 0, \quad t = 0$$

$$c = 0 \quad \text{für} \quad 0 < x < a, \quad t = 0$$

Die Randbedingungen für die Grenzen des Systems sind

$$\frac{dc}{dx} = 0 \quad \text{für} \quad \begin{matrix} x = -l \\ 0 < x < a \end{matrix}, \qquad t \geq 0$$

Eine Diffusion über die Grenzen des Systems hinaus findet also nicht statt.

Die Grenzschicht zwischen Salbe und Wasser habe die Länge null.

Die Behinderung des Diffusionsstromes dm/dt durch die Schicht läßt sich durch einen Durchflußkoeffizienten beschreiben. Es gilt:

$$\frac{dm}{dt}\left(c_{-o,t}\,,\; c_{o+,t}\right) = \varepsilon \cdot \left(c_{(-o,t)} - k \cdot c_{(o+,t)}\right)$$

ε = Durchflußkoeffizient
k = Verteilungskoeffizient zwischen lipophiler und wässriger Phase

Substanz, die zur Grenzschicht diffundiert ist, soll quantitativ durch die Grenze und in die Akzeptorphase gelangen.

Die Kontinuitätsbedingung hierfür lautet:

$$-D_1 \frac{\partial c}{\partial x_{(-o,t)}} = D_2 \frac{\partial c}{\partial x_{(o+,t)}} = \varepsilon \cdot \left(c_{(-o,t)} - k \cdot c_{(o+,t)}\right)$$

D_1 = Diffusionskoeffizient in der Donatorphase
D_2 = Diffusionskoeffizient in der wässrigen Phase

Die Lösung, die die Konzentration in der Wasserphase in Abhängigkeit von der Zeit und vom Ort beschreibt, lautet:

$$\frac{c}{c_o} = \frac{1}{k+a/l} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2\alpha\nu c_0 \sin\zeta_n l \cdot \cos\nu\zeta_n (x-a) \cdot e^{-D_1\zeta_n^2 t}}{\zeta_n\{\alpha(\nu^2 ak+1)\sin\nu\zeta_n a \cdot \sin\zeta_n l - \alpha\nu(kl+a)\cdot\cos\nu\zeta_n a\cdot\cos\zeta_n l +}$$

$$+\nu\sqrt{D_1 D_2}\{\sin\nu\zeta_n a\cdot\sin\zeta_n l+\zeta_n(\nu a\cdot\cos\nu\zeta_n a\cdot\sin\zeta_n l+1\cdot\sin\nu\zeta_n a\cdot\cos\zeta_n l)\}\}$$

mit

$$\nu = \sqrt{D_1/D_2}$$

und ζ_n als den positiven Nullstellen der Gleichung

$$\zeta_n\nu\sqrt{D_1 D_2}\sin\nu\zeta_n a\cdot\sin\zeta_n l - \alpha\nu k\cdot\sin\zeta_n l\cdot\cos\nu\zeta_n a - \alpha\sin\nu\zeta_n a\cdot\cos\zeta_n l = 0$$

Für praktische Lösungen soll D_2 viel größer als D_1 sein.

3.2.4. Ansatz für Salben mit inneren Grenzflächen

3.2.4.1. Lösung nach Wilson mit schneller Adsorption

Ein ursprünglich nicht für die Anwendung auf Salben bestimmtes Modell, das Adsorptionsvorgänge innerhalb einer Phase während der Diffusion annimmt, liefert Wilson [28]. Er beschreibt den Transport eines Stoffes aus einer Phase, die gut gerührt ist, heraus in eine zweite ruhende. Die Begrenzungsfläche der Phasen stellt eine plane Seite einer Platte dar, nur durch diese Fläche verläuft die Diffusion in die Platte.
In der Akzeptorphase soll Adsorption des diffundierenden Stoffes stattfinden. Die folgende Abbildung soll das System beschreiben:

l ist die Schichtdicke der Platte, die andere Phase hat die Dicke a. Die Anfangskonzentration in der Donatorphase sei c_0, durch das gute Rühren sei

$$\frac{dc}{dx} = 0 \quad \text{für} \quad l < x < l + a, \quad t \geq 0$$

In der Akzeptorphase sei die Anfangskonzentration gleich null.

Die Änderung der Konzentration in der Donatorphase mit der Zeit läßt sich mit dem 2. Fickschen Gesetz beschreiben. Da es jedoch infolge von Grenzflächenerscheinungen innerhalb der Platte zu Adsorption von diffundierendem Stoff kommt, wird der Differentialansatz mit dem 2. Fickschen Gesetz nach Wilson folgender-

maßen erweitert:
Unter der Voraussetzung, daß die Adsorption, also die Immobilisierung des Stoffes, spontan und sehr schnell abläuft verglichen mit der Diffusion, kann ein Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Stoff angenommen werden. Im einfachsten Fall ist dann S, die Konzentration an immobilisiertem Stoff, direkt proportional zur Konzentration c des diffundierenden Stoffes

$$S = r \cdot c_{(x,t)} \quad r = \text{Proportionalitätsfaktor} \qquad (1)$$

Die Adsorption verläuft dann nach einer linearen Adsorptionsisotherme.

Wenn die Diffusion von einer Adsorption dieser Art begleitet ist, wird das 2. Ficksche Gesetz

erweitert zu einem Differentialansatz:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - r \frac{\partial c}{\partial t} \qquad (2)$$

und umgeformt

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{r+1} \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \qquad (3)$$

(r+1)·c ist die Gesamtmenge an Stoff in der Platte. Man sieht, daß die Adsorption nur eine Auswirkung auf den Diffusionskoeffizienten hat. Formal ist dieser Ansatz leicht lösbar, da D durch D/(r+1) ersetzt wird.

Lösungen von Gleichung (3) sind Lösungen allgemeiner unbestimmter Differentialgleichungen.
Hier ergibt sich mit den Anfangsbedingungen

$$c = c_o \quad \text{für} \quad l < x < l + a, \quad t = 0$$
$$c = 0 \quad \text{für} \quad 0 < x < l \quad , \quad t = 0$$

und den Randbedingungen

$$\frac{dc}{dx} = 0 \qquad \begin{array}{ll} \text{für} & x = 0 \\ \text{für} & l < x < l + a \end{array} \qquad t \geq 0$$

und der Kontinuitätsbedingungen für x = l, der Grenzfläche der beiden Phasen,

$$a \frac{dc}{dx} + (r+1) \cdot c = a \cdot c_o \quad \text{für} \quad x = 0, \quad t \geq 0$$

nach Wilson folgende Gleichung:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2\alpha(\alpha+1)e^{-\beta q_n^2 l^2 t}}{1+\alpha+\alpha^2 q_n^2 l^2} \qquad (4)$$

mit den Hilfsgleichungen

$$\alpha = \frac{a}{(r+1)l} \quad , \quad \beta = \frac{D}{(r+1)l^2}$$

und q_n als den positiven Nullstellen der Gleichung

$$\tan (q_n \cdot l) = - \alpha \cdot q_n \cdot l$$

M_t = Masse in der Platte zur Zeit t = t

M_∞ = Masse in der Platte zur Zeit $t \to \infty$

Die Umkehrung dieses Falles gibt die Verhältnisse bei der Freigabe von Wirkstoff aus einer Salbe mit inneren Grenzflächen in eine gut gerührte Wasserphase wieder, wenn die Adsorption sehr schnell abläuft.

Die vertauschten Anfangsbedingungen lauten dann

$$c = c_o \quad \text{für} \quad 0 < x < l, \quad t = 0$$
$$c = 0 \quad \text{für} \quad l < x < l+a, \quad t = 0$$

Ein Konzentrationssprung, der an der Grenzfläche der beiden Phasen auftritt, weil diese chemisch uneinheitlich sind, wird durch einen Verteilungskoeffizienten ausgeglichen. Er modifiziert die Länge der wässrigen Phase a, indem gesetzt wird

$$a' = \frac{a}{k} \qquad k = \text{Verteilungskoeffizient}$$

Dann wird

$$\alpha = \frac{a}{(r+1)\, l\, k}$$

Die Lösung für diese Bedingung entspricht Gleichung (4).
β ist oben angegeben.

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2\alpha(\alpha+1)\, e^{-\beta q_n^2 l^2 t}}{1+\alpha+\alpha^2 q_n^2 l^2} \qquad (5)$$

m_t = Menge in der Wasserphase zur Zeit t
m_∞ = Menge in der Wasserphase zur Zeit ∞

Der Ausdruck m_t/m_∞ gibt hier das Verhältnis der Mengen in der gerührten Phase zu den Zeiten t = t und t = ∞ an.

Die Mengengleichung läßt sich in eine Konzentrationsgleichung wie folgt umwandeln.
Es gilt

$$m_t = c_t \cdot a$$

$$M_o = c_o \cdot l = m_\infty \left(1 + \frac{1}{\alpha}\right) ,$$

dann ist

$$\frac{c_t}{c_o} = \frac{\alpha \quad l}{(\alpha+1)\ a} \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2\alpha(\alpha+1) \cdot e^{-\beta q_n^2 l^2 t}}{1+\alpha+\alpha^2 q_n^2 l^2}\right) \qquad (6)$$

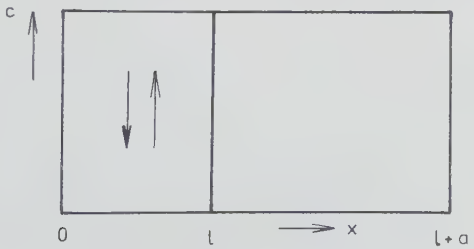
c_t = Konzentration in der Wasserphase zur Zeit t

c_o = Konzentration in der Salbenphase zur Zeit t = 0

Die Bestimmungsgleichungen für α, β, q_n sind oben angegeben.

3.2.4.2. Lösung nach Crank mit Adsorption und Desorption

Die von Crank vorgeschlagene Lösung für die Diffusion eines Stoffes in eine Schicht aus einer gut gerührten Lösung heraus geht von der Lösung nach Wilson aus und läßt sich gut auf Salben anwenden. Wieder wird folgendes Modellsystem benutzt:



mit den Anfangsbedingungen

$$c = S = 0 \quad \text{für} \quad 0 < x < l \quad , \quad t = 0$$
$$c = c_o \quad \text{für} \quad l < x < l + a, \quad t = 0$$

In der Schicht, die die Dicke l hat, kann Adsorption stattfinden. Die Adsorption kann schneller oder langsamer als die Diffusion ablaufen. Im Gegensatz zur Lösung nach Wilson sind alle Fälle zugelassen, auch der Fall, daß die Adsorption genau so schnell wie die Diffusion abläuft. Da der Gleichgewichtszustand bei diesem Modell nicht von vorn herein festliegt, die Adsorption also der geschwindigkeitsbestimmende Schritt werden kann, wird in eine Hin- und Rückreaktion unterteilt.
Die Gleichgewichtsbedingungen in der Platte sind dann:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \lambda c - \mu S \quad , \quad t \geq 0 \qquad (1)$$

λ = Adsorptionsgeschwindigkeitskonstante $\{1/t\}$

μ = Desorptionsgeschwindigkeitskonstante $\{1/t\}$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \frac{\partial S}{\partial t} \quad , \quad t \geq 0 \qquad (2)$$

Die Randbedingungen der Gleichung nach Wilson gelten auch hier:

$$\frac{dc}{dx} = 0 \quad \text{für} \quad t \geq 0, \quad x = 0 \quad x = l + a$$

An der Grenzfläche der Phasen gilt die Kontinuitätsbedingung

$$a \frac{\partial c}{\partial t} = - D \frac{\partial c}{\partial x} \quad , \quad x = l \quad , \quad t \geq 0$$

Der Verteilungskoeffizient wird auch hier berücksichtigt, indem die Länge der gerührten Phase a durch den Ausdruck a/k erweitert wird.

Die Lösung der unbestimmten Differentialgleichung geschieht wie beim Ansatz nach Wilson mit Hilfe der Laplace-Transformation und liefert:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(1+\alpha)\, e^{p_n t}}{1+(1+\frac{\lambda}{(p_n+\mu)^2}\mu)\,(\frac{l}{2a}\frac{k}{} + \frac{p_n}{2DJ_n^2} + \frac{p_n^2\, l\, a}{2D^2 J_n^2\, k})} \qquad (3)$$

mit den Hilfsgleichungen

$$\alpha = \frac{a}{(\frac{\lambda}{\mu}+1)\, l\, k} \quad , \qquad M_\infty = \frac{a\, c_o}{(1+\alpha)}$$

λ/μ ergibt den Verteilungskoeffizient zwischen adsorbiertem und freiem Stoff in der Platte im Gleichgewicht der Diffusion.
p_n sind die Nullstellen des folgenden Gleichungssystems:

$$J_n^2 = - \frac{p_n}{D} \frac{p_n + \lambda + \mu}{p_n + \mu} \qquad (4)$$

$$p_n = \frac{D\, k}{a} \cdot J_n \cdot \tan (J_n \cdot l) \qquad (5)$$

Bei der Umkehrung dieses Falles, der Diffusion aus der Platte in die Lösung, wird genau so wie bei der Lösung nach Wilson vorgegangen.

Kontinuitäts- und Randbedingungen bleiben erhalten. Die geänderten Anfangsbedingungen lauten:

$$c = c_o \;,\; S = S_o \qquad \text{für} \quad 0 < x < l \;,\; t = 0$$
$$c = 0 \qquad\qquad\quad \text{für} \quad l < x < l+a,\; t = 0$$

Die Anfangskonzentration des freien Wirkstoffes sei c_o, der adsorbierte Arzneistoff habe die Konzentration S_o. Unter der Annahme, daß S_o klein gegen c_o ist, wird S wieder nur eine Funktion von c am Ort x ohne einen Einfluß von S_o. Dieser Fall entspricht den Verhältnissen der Diffusion in die Platte.

Es gilt dann:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(1+\alpha)\, e^{p_n t}}{1 + (1 + \frac{\lambda\,\mu}{(p_n+\mu)^2})(\frac{lk}{2a} + \frac{p_n}{2DJ_n^2} + \frac{p_n^2 al}{2D^2 J_n^2 k})} \qquad (6)$$

mit

$$\alpha = \frac{a}{(\frac{\lambda}{\mu} + 1)\, k\, l}$$

p_n und J_n sind die Lösungen der Gleichungen (4) und (5).

Diese Mengengleichung läßt sich in eine Konzentrationsgleichung überführen.

Es wird gesetzt:

$$m_t = c_t\, a$$
$$M_o = c_o\, l = m_\infty \left(1 + \frac{1}{\alpha} \right)$$

Die Gleichgewichtskonzentration in der Wasserphase ist in überschaubaren Versuchszeiten nicht zu erreichen und wird deswegen durch die Anfangskonzentration in der Platte ausgedrückt.
Unter der Voraussetzung, daß die Volumina beider Phasen konstant sind, ergibt sich folgende Konzentrationsgleichung für die Diffusion eines gelösten Stoffes aus einer Schicht in die Wasserphase:

$$c_t = \frac{c_o\, l\, \alpha}{(\alpha + 1)\, a} \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(1+\alpha)\, e^{p_n t}}{1+\left(1+\frac{\lambda\,\mu}{(p_n+\mu)^2}\right)\left(\frac{1k}{2a} + \frac{p_n}{2DJ_n^2} + \frac{p_n^2 al}{2D^2 J_n^2 k}\right)}\right) \quad (7)$$

mit

$$\alpha = \frac{a}{\left(\frac{\lambda}{\mu} + 1\right) k\, l}$$

Die Bestimmungsgleichungen für p_n und J_n sind oben angegeben.

3.2.4.2.1. Bedeutung der Parameter der Funktion nach Crank

Das für die Diffusionsversuche in dieser Arbeit verwendete Modell und seine mathematische Lösung greifen zur Beschreibung der Wirkstofffreisetzung aus Kohlenwasserstoffgrundlagen auf vier Parameter zurück, die die Transporteigenschaften der Grundlage charakterisieren.

1) Diffusionskoeffizient

Der Diffusionskoeffizient beschreibt die Geschwindigkeit des Transportes eines Wirkstoffes in der Grundlage bis zur Phasengrenze. Er ist unter den gegebenen Voraussetzungen eine Konstante und ist charakteristisch für eine Grundlage und den in ihr gelösten Wirkstoff.

2) Verteilungskoeffizient

Der Verteilungskoeffizient gibt an, welche Konzentrationsverhältnisse zwischen Salbengrundlage und Akzeptormedium, hier der Wasserphase, nach unendlich langer Versuchszeit herrschen. Der Koeffizient ist eine dimensionslose Zahl und ist definiert als

$$k = \frac{c_{\text{Salbengrundlage}}}{c_{\text{Wasser}}}, \qquad t \rightarrow \infty$$

3) Adsorptionskoeffizient

Dieser Koeffizient ist eine Geschwindigkeitskonstante und gibt an, wie schnell Wirkstoff an den inneren Grenzflächen der Grundlage adsorbiert wird.

4) Desorptionskoeffizient

Der Desorptionskoeffizient beschreibt die Abgabe des Wirkstoffes von der Oberfläche der inneren Strukturen an die flüssige Phase. Der Quotient

$$R = \frac{\lambda}{\mu}$$

ist das Verhältnis zwischen Adsorptions- und Desorptionskonstante.

Nach der Gleichung

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \lambda c - \mu S \quad , \qquad t \geq 0$$

ändert sich die Konzentration an adsorbiertem Stoff S mit der Zeit. Nach einer bestimmten Zeit wird die Diffusion zum Stillstand kommen, nämlich dann, wenn kein Konzentrationsgefälle dc/dx mehr besteht.
Die Differentialquotienten auch nach der Zeit werden null.
Es gilt

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial S}{\partial t} = 0 \quad , \qquad 0 < x < l \quad , \quad t \to \infty$$

Dann wird

$$\lambda c - \mu S = 0 \quad , \qquad \text{für} \quad 0 < x < l, \quad t \to \infty$$

und umgeformt

$$\lambda c = \mu S,$$

$$\frac{\lambda}{\mu} = \frac{S}{c} = R \qquad \text{für} \quad 0 < x < l, \quad t \to \infty$$
$$\text{für} \quad x = l \quad , \quad t > 0$$

R kann also als Verteilungskoeffizient des Wirkstoffes, ausgedrückt durch die Konzentration an der Grenzfläche fest/flüssig und die Konzentration im flüssigen Anteil der Salbengrundlage, bezeichnet werden. Genau wie k gilt R nur für den Gleichgewichtszustand der Diffusion und beschreibt den Endzustand der Verteilung des Wirkstoffes in der Salbe.
Daneben benötigt man noch andere Parameter, die sich aus den Versuchsbedingungen ergeben und vor Beginn des Versuches bestimmt werden können. Dies sind Konstanten wie die Länge der Salbenphase, Länge der Wasserphase und Anfangskonzentration des Wirkstoffes in der Grundlage.

4. Durchführung der Versuche

4.1. Struktur der Salbengrundlagen

4.1.1. mikroskopische Bilder

Die polarisationsmikroskopischen Untersuchungen wurden mit Hilfe eines Leitz Dialux - Mikroskops mit Polarisationsfiltern und einem Gipsblättchen als $\lambda/2$ - Filter zur Wellenlängenverschiebung durchgeführt.
Bei gekreuzter Stellung von Polarisator und Analysator wurden die Objekte betrachtet. Kristalline Bezirke erscheinen im Schwarz/Weiß-Bild als helle Strukturen.
Bei farbiger Abbildung mit Hilfe des $\lambda/2$ - Filters lassen sich kristalline Bereiche als Abweichung von der rot-violetten Grundfarbe darstellen. Je nach der Drehrichtung der Ebene des polarisierten Lichtes, die von der Lage der Kristalle abhängig ist, treten gelbe oder blaue Farben auf.
Die Präparation der Objekte geschah auf dem Objektträger. Eine kleine Probe der zu untersuchenden Substanz wurde auf dem Objektträger mit einem Deckgläschen bedeckt, vorsichtig und langsam auf etwa 10° C über den Klarschmelzpunkt erwärmt und 24 h zur Strukturregenerierung bei 30° C (+/- 1° C) gelagert. Auf dem nicht beheizten Objekttisch des Mikroskops wurde die Probe sofort nach Entfernen aus dem Temperierbad betrachtet.

Zur Untersuchung des zeitabhängigen Aufbaues der Kristallstruktur wurde die Probe auf etwa 10° C oberhalb des Klarschmelzpunktes erwärmt und während der Abkühlphase kontinuierlich unter dem Polarisationsmikroskop betrachtet.

4.1.2. NMR

Die Messungen der Kristallinität erfolgten mit einem Varian T6o - Kernresonanzspektrometer mit einer Grundfrequenz von 6o MHz und einem Permanentmagnetfeld von 1oooo Gauß Stärke. Alle Spektren wurden bei einer Temperatur von 3o° C (+/- 1° C) am Meßkopf des NMR - Spektrometers und bei einer Eigenrotation der Probe von 4o U/min aufgenommen.

Eine nicht genau bestimmte Menge (ca. 1 - 2 g) Substanz wurde geschmolzen in das Prüfröhrchen eingefüllt. In einem separaten, kleineren Prüfröhrchen (Kapillare), das zugeschmolzen ist, befindet sich Benzol, das als äußerer Standard dient. Diese Kapillare wurde konzentrisch in das Substanzröhrchen eingesetzt. Das so vorbereitete Proberöhrchen wurde 24 h bei 3o° C (+/- 1° C) gelagert.

Sodann wurde zunächst das ^1H - Protonenresonanzspektrum der festen Substanz aufgenommen. Es wurde jeweils die Resonanzkurve und die Integrationskurve aufgezeichnet. Aufgrund der chemischen Einheitlichkeit der Vaselinproben sind lediglich drei Resonanzsignale zu erkennen. Deutlich hebt sich das Signal der Protonen des Benzols (δ = 6,8) von den Signalen der Protonen der Methylen- und Methylgruppen ab. Der ausgeprägte Peak der Methylengruppenprotonen wurde in seiner integrierten Form zur Auswertung herangezogen, wobei die Seitenbanden unberücksichtigt blieben. Die Probe wurde danach auf 1o° C über den Klarschmelzpunkt erwärmt und in flüssigem Zustand nach neuer Justierung des Spektrometers nochmals gemessen. Die Integrale der Peaks verhalten sich proportional zur Anzahl der resonanzgebenden Methylenprotonen.

Setzt man das Integral der Protonen der Methylengruppen im völlig flüssigen Zustand der Probe als 1oo %, so ergibt sich nach folgender Formel:

Abb.1: NMR - Proberöhrchen mit koaxialer Kapillare für den Standard

$$Q_{FL} = \frac{F_A \cdot M_A \cdot N_B}{F_B \cdot M_B \cdot N_A} \cdot 100 \ \{\%\}$$

Q_{FL} = flüssiger Anteil der Substanz
F_A = Fläche der Methylenprotonen im festen Zustand
F_B = Fläche der Methylenprotonen im flüssigen Zustand
M_A = Molekulargewicht des flüssigen Anteils der festen Substanz
M_B = Molekulargewicht der völlig flüssigen Substanz
N_A = Anzahl der Methylenprotonen des flüssigen Anteils der festen Substanz
N_B = Anzahl der Methylenprotonen im vollständig flüssigen Zustand

der flüssige Anteil der Substanz in Prozent bei 30° C. Die Verhältnisse der Molekulargewichte gehen mit in die Berechnung ein, um eine möglichst gute Anpassung der Werte an die wahren fest/flüssig - Anteile zu erreichen.

Bei den Vaselinen läßt sich keine Anpassung über das Molekulargewicht erreichen, da man die genaue Zusammensetzung nicht kennt. Bei der Vielzahl der vorhandenen Bestandteile resultiert zudem eine unüberschaubare Vielfalt an Mischkristallen. Die Ergebnisse sind also mit einem mehr oder weniger großen systematischen Fehler behaftet.
Die Spektren der flüssigen und festen Probe lassen sich vergleichen, wenn die Masse Substanz konstant bleibt, die Homogenität des Magnetfeldes bestehen bleibt und die Empfindlichkeit des Spektrometers nicht verändert wird. Diese Bedingungen lassen sich anhand des äußeren Standards überprüfen. Es muß auf gleiche magnetische Verschiebung, gleiche Signalstärke und gleiches Integral geachtet werden.

Zur Bestimmung des flüssigen Anteils der Salbengrundlagen wurden zwei Resonanzkurven aufgezeichnet und die Integrale der Resonanzsignale der Methylengruppen gemittelt.

4.1.3. Bestimmung des Tropfpunktes

Die Bestimmung des Tropfpunktes erfolgte nach der Vorschrift des DAB 7, Ziffer 25. Die Substanz wurde nicht geschmolzen in das Probegefäß eingestrichen und die überschüssige Menge am oberen Rand des Probebechers abgestrichen. In Ergänzung der Vorschrift des DAB 7 wurde die fertig vorbereitete Apparatur 24 h bei 30° C (+/- 1° C) zur vollständigen Strukturregenerierung gelagert. Pro Bestimmung wurden zwei voneinander unabhängige Versuche gemacht.

4.1.4. Bestimmung des Erstarrungspunktes

Die Bestimmung des Erstarrungspunktes erfolgte nach der Vorschrift des DAB 7, Ziffer 27, am rotierenden Thermometer. Von jeder Salbengrundlage wurde aus drei Bestimmungen mit jeweils neuer Substanz der Mittelwert gebildet.

4.1.5. Bestimmung des Verteilungskoeffizienten im Octanol/Wasser-System

Die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten wurde im Modellsystem Octanol/Wasser durchgeführt. Eine Arbeitsvorschrift, die jedoch von uns abgewandelt wurde, findet sich bei Hansch

u.a. [29].
Octanol - 1 diente als organische Phase, während als wässrige Phase ein Phosphat-Puffer vom pH 7,o nach Sørensen verwendet wurde. Der Elektrolytzusatz setzt die Neigung zur Emulsionsbildung beim Schütteln der beiden Phasen herab.

Die beiden Phasen wurden zunächst gegenseitig abgesättigt, indem gleiche Volumina Octanol und wässrige Phase in einem Jodzahlkolben auf einer Schüttelmaschine bei 22° C einige Stunden lang kräftig geschüttelt wurden. Dann wurden die Phasen in einem Scheidetrichter vorsichtig voneinander getrennt, nachdem sie 12 Stunden lang zur vollständigen Phasentrennung ruhig gestanden hatten.
Diese gesättigten Phasen wurden zur Bestimmung der Verteilungskoeffizienten benutzt. Es wurden jeweils 1oo mg der zu untersuchenden Substanz in 5o ml Octanol - Phase in einem Jodzahlkolben gelöst und die Lösung mit 5o ml Wasserphase versetzt. Die Ansätze wurden sodann in einer Schüttelmaschine bei 22° C über 12 Stunden lang kräftig geschüttelt. Dann geschah die Trennung der Phasen wie oben beschrieben.

Die Konzentration der Substanz in der wässrigen Phase wurde spektralfotometrisch bestimmt. Nach geeigneter Verdünnung wurde gegen die ebenfalls verdünnte reine wässrige Phase gemessen.

Aus der Konzentration der Substanz in der wässrigen Phase wurde der Verteilungskoeffizient berechnet.
Pro Substanz wurden zwei unabhängige Werte bestimmt und daraus der Mittelwert gebildet.

4.1.6. Bestimmung der Sättigungskonzentration

Die Löslichkeit in Wasser der verwendeten Substanzen wurde bei 3o° C bestimmt. Ein Überschuß der Substanz wurde in einem Jodzahlkolben zu 1oo ml Wasser gegeben. Der Kolben wurde unter

häufigem Umschütteln 48 Stunden stehen gelassen. Danach wurde die Probe filtriert und die Konzentration der Substanz nach geeigneter Verdünnung spektralfotometrisch bestimmt.
Als Referenzlösung wurde reines Wasser verwendet. Die Sättigungskonzentration ergab sich als Mittelwert aus zwei nicht parallelen Versuchen.

4.2. Freigabeparameter

4.2.1. Versuchsapparatur für Diffusionsversuche

Für die Versuche zur Bestimmung der Parameter nach der Funktion von CRANK wurde die Versuchsapparatur von Weindrich [27] verwendet. Es handelt sich hier um eine "Diffusionszelle" bestehend aus einer Vorratskammer für die wirkstoffhaltige Salbengrundlage, die auf ein bestimmtes Salbenvolumen und damit eine bestimmte Schichtdicke einstellbar ist, aus einem Spannring, der bei Verwendung einer Membran diese festhalten soll, aus einem Becher, der ca. 1oo ml Wasser faßt, und aus einem Deckel mit kugelgelagertem Magnetrührer, der in die wässrige Phase hineinreicht. Der Rührmagnet ist mit Glas ummantelt, um Adsorptionsvorgänge auszuschalten. Alle Teile der Diffusionszelle sind aus V2A - Stahl hergestellt.

4.2.2. Versuchsaufbau

Ein Wasserbad, das zur Aufnahme von zehn Diffusionszellen geeignet ist, und unter dem zehn ellipsenförmig angeordnete Magnete von einem gemeinsamen Motor über eine Transmission angetrieben werden, wird über einen Thermostaten auf 3o° C (+/- o,5° C) gehalten. Die Umdrehungszahl der Magnete und

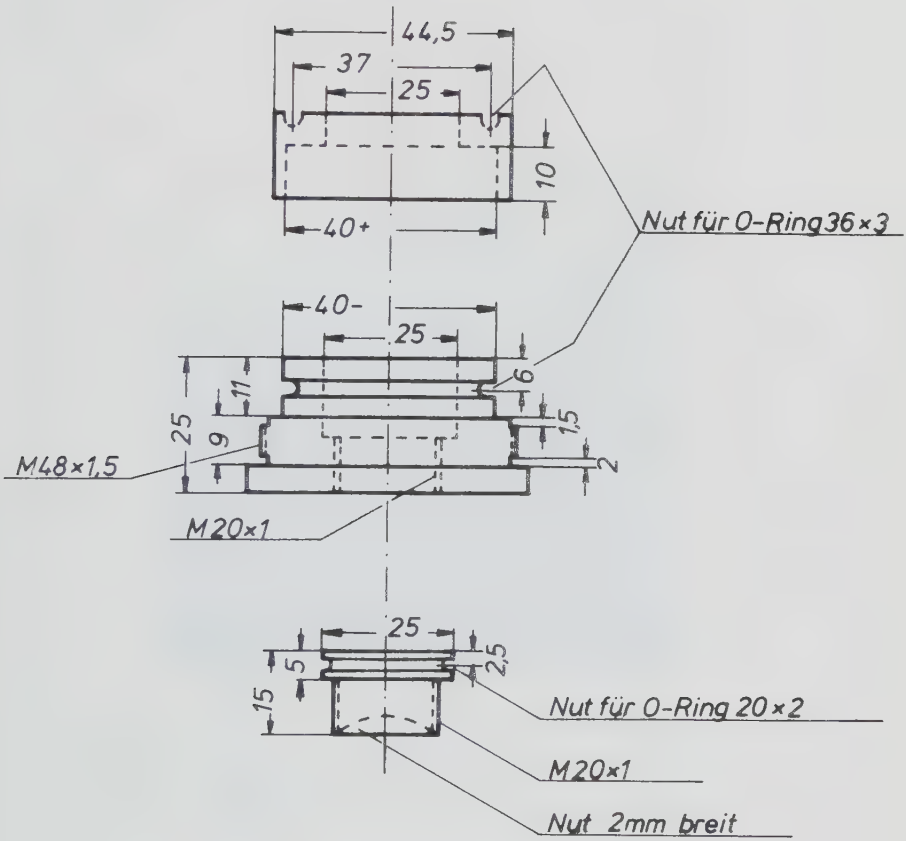


Abb. 2: Diffusionszelle, Unterteil

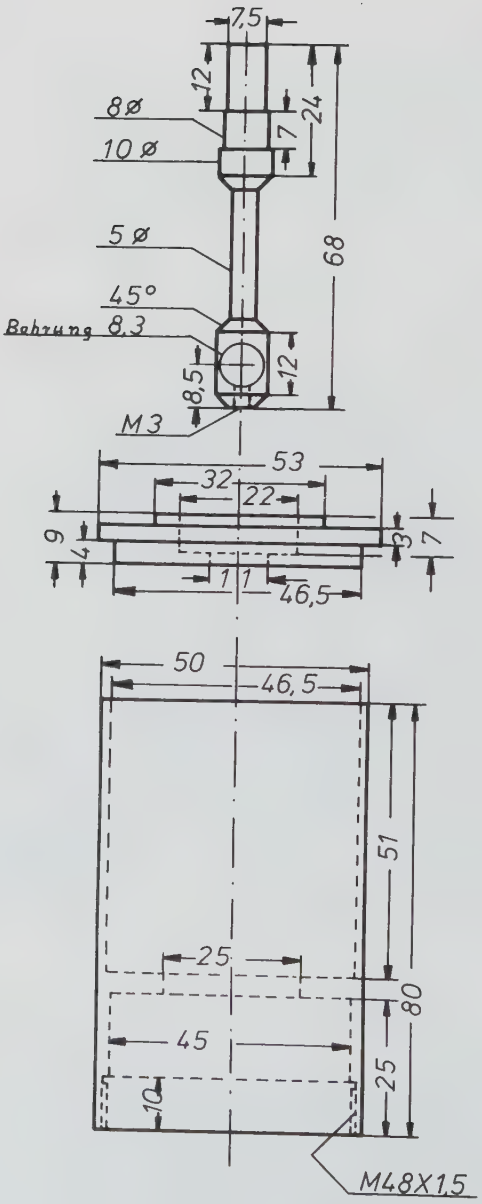


Abb. 3: Diffusionszelle, Oberteil mit Rührkernhalter

also auch der Magnetrührer in den Zellen, die direkt über den Magneten des Wasserbades angeordnet sind, beträgt etwa 3oo U/min.

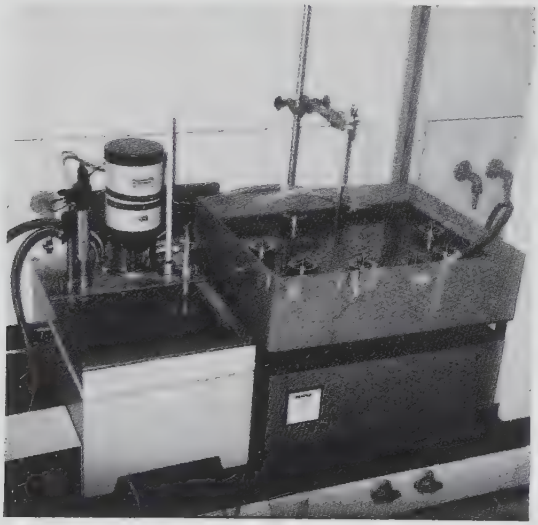


Abb. 4: thermostatisiertes Wasserbad mit Magnetrührern und Diffusionszellen

4.2.3. Versuchsdurchführung

Zunächst wurde die zu untersuchende Salbengrundlage auf dem Wasserbad klar geschmolzen. Hierin wurde sodann der Wirkstoff unter häufigem Umrühren gelöst. Die fertige, geschmolzene Salbe wurde sodann in die Vertiefungen des Unterteils der Diffusionszelle gefüllt. Nach dem Erstarren wurde mit einem erhitzten Spatel die überschüssige Menge Salbe vorsichtig entfernt und die Salbenoberfläche glatt gestrichen.

Zur Strukturregenerierung wurde der Boden der Diffusionszelle mit der Salbe 24h lang im Trockenschrank bei 3o° C (+/- 1° C) gelagert. Gleichzeitig wurde ein Objektträger mit der Salbe präpariert und ebenfalls im Trockenschrank gelagert. Unter dem Polarisationsmikroskop wurde geprüft, ob ungelöste Wirkstoffpartikel zu erkennen waren. Dies durfte nicht der Fall sein. Nach dem Überschichten der Salbe mit 5o,oo ml Wasser wurde die Diffusionszelle sofort in das Wasserbad gestellt und mit dem Rühren begonnen. Die Verwendung einer Membran erübrigte sich, da die mechanische Beanspruchung der Salbe durch den Rührvorgang so gering war, daß keine Salbenpartikeln ungelöst im Wasser waren. Eine Filtration war also nicht nötig. Außerdem stellt eine Membran eine zusätzliche Grenzfläche dar, deren Einfluß auf die Diffusion nur schwer zu bestimmen wäre.

Zur Konzentrationsbestimmung wurden nach bestimmten Zeiten jeweils Proben der wässrigen Phase von ca. 2,5 ml entnommen und spektralfotometrisch (Beckman Photometer DB GT 02) gegen Wasser oder einen Blindwert gemessen. Nach der Messung wurde die Probe wieder in die Diffusionszelle zurückgegeben. Der hierbei zwangsläufig auftretende Verlust an wässriger Phase, der durch an der Küvettenwand fest haftendes Wasser bedingt ist, läßt die gemessenen Konzentrationen je nach Versuchsdauer zu hoch ausfallen. Deswegen wurde nach Beendigung des Versuches der insgesamt aufgetretene Verlust an wässriger Phase bestimmt. Dieser Verlust wurde auf einen mittleren

Volumenfehler pro Probennahme umgerechnet und daraus auf die Masse im ursprünglichen Volumen rückgerechnet.

4.2.4. Berechnung der Parameter

Zur Auswertung der Diffusionsversuche wurde die Lösung nach Crank herangezogen. Ausgehend von der Überlegung, daß infolge der kristallinen Anteile in Kohlenwasserstoffsalbengrundlagen Grenzflächenerscheinungen auftreten, die als Adsorption und Desorption zu interpretieren sind, gelangten wir zu der Ansicht, daß eine allgemein gültige Lösung des 2. Fickschen Gesetzes unter Berücksichtigung aller möglichen Geschwindigkeiten für Adsorption und Desorption [36] für unser Modell am geeignetesten ist.
Die Lösung nach Crank berücksichtigt alle diese Überlegungen.

Zur Bestimmung der Konzentration nach

$$c_t = \frac{c_o \; l \; \alpha}{(\alpha+1)a} \cdot \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(1+\alpha)\cdot e^{p_n t}}{1+\left(1+\frac{\lambda \cdot \mu}{(p_n+\mu)^2}\right)\left(\frac{l}{2}\frac{k}{a}+\frac{p_n}{2Dj_n^2}+\frac{p_n^2 la}{2D^2 J_n^2 k}\right)}\right) \quad (1)$$

$$\text{mit} \quad \alpha = \frac{a}{\left(\frac{\lambda}{\mu}+1\right) k \; l}$$

benötigt man p_n als die Funktionswerte des Gleichungssystems

$$\frac{a \; p_n}{D \; k} = J_n \tan(J_n \cdot l) \quad (2a)$$

$$J_n^2 = -\frac{p_n}{D}\frac{p_n+\lambda+\mu}{p_n+\mu} \quad (2b)$$

wenn (2a) gleich (2b) ist.

$p_n = 0$ ist nicht zugelassen.

Die Lösung dieser Gleichungen stößt auf Schwierigkeiten, da J_n^2 negativ werden kann, und J_n dann eine imaginäre Zahl wird. Um alle Lösungen dieser Gleichungen zu erhalten, wird mit l^2/D erweitert.
Man erhält

$$\xi = \frac{l^2 \cdot (\lambda+\mu)}{D} \qquad \eta = \frac{l^2 \cdot \mu}{D} \tag{3}$$

$$x = J^2 \cdot l^2 \qquad y = \frac{p \cdot l^2}{D}$$

Dann lauten die Bestimmungsgleichungen für die Nullstellen

$$\frac{a \cdot y}{k \cdot l} = \sqrt{x} \tan \sqrt{x} \tag{4}$$

$$x = - \frac{y \, (\, y + \xi \,)}{y + \eta} \tag{5}$$

Für Gleichung (5) existieren für jedes x zwei Lösungen nach

$$2 y = - (x + \xi) \pm \sqrt{(x + \xi)^2 - 4x\eta} \tag{6}$$

Wenn x negativ ist, wird Gleichung (4) zu

$$\frac{a \cdot y}{k \cdot l} = - \sqrt{|x|} \tanh \sqrt{|x|} \tag{7}$$

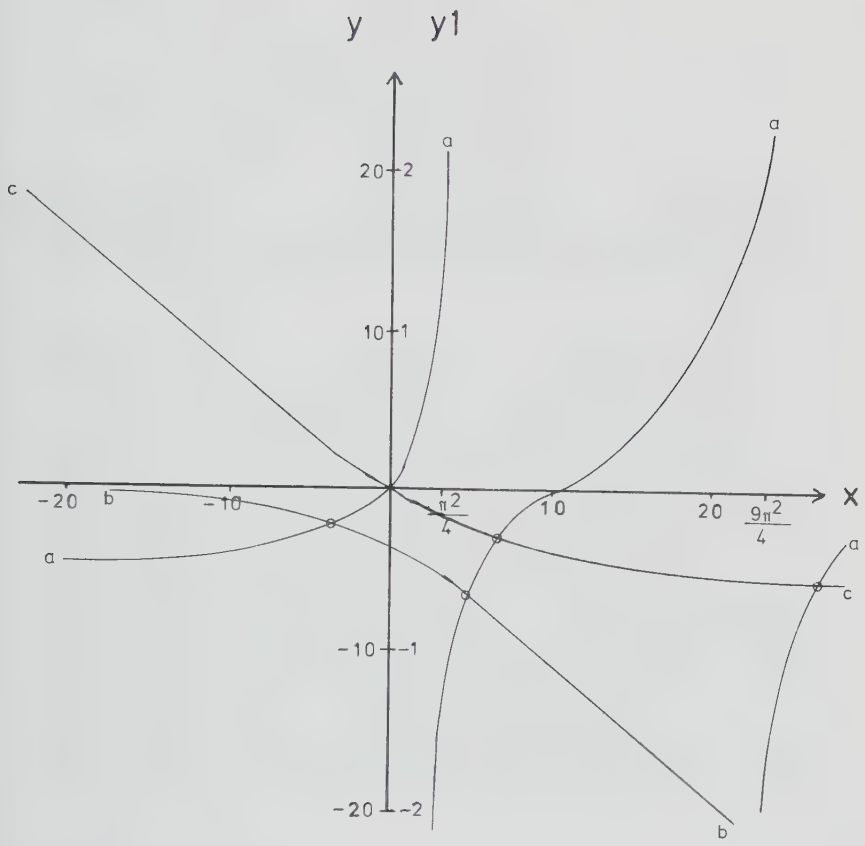


Abb.5: Lage der Nullstellen der Gleichungen (4) und (5)

a: $y_1 = \sqrt{x} \cdot \tan\sqrt{x} \cdot \frac{k \cdot l}{a}$

b: $2y = -(x + \xi) - \sqrt{(x + \xi)^2 - 4 \times \eta}$

c: $2y_1 = -(x + \xi) + \sqrt{(x + \xi)^2 - 4 \times \eta}$

Die Lage der Nullstellen zeigt Abbildung 5. Zur Suche der Nullstellen wird ein Wert für x vorgegeben und so lange variiert, bis y nach Gleichung (6) und (4) bzw. (7) gleich sind. Die positiven und negativen Lösungen der Wurzel werden jeweils nacheinander für ein und dasselbe x bestimmt. J und p lassen sich dann nach Gleichung (3) ausrechnen. Es werden so lange neue Nullstellen gesucht, bis die Änderung in der Summe der Funktion nach Crank kleiner als $1 * 10^{-5}$ geworden ist.

Die Bestimmung der nicht aufgrund der Versuchsbedingungen festgelegten Parameter D,k,λ, μ geschah durch numerische Ableitung der Funktion nach den Parametern, ausgehend von geschätzten Werten für diese Parameter. Der Bereich, aus dem die Parameter genommen werden können, sei unbegrenzt. Dennoch erfolgte die Wahl der Startparameter nach sinnvollen Kriterien. Die verwendete nicht lineare Optimierungsroutine nach dem Box-Lucas-Verfahren [35] (DAPODE) variiert die Parameter nach der Minimumsuchstrategie. Die Summe der absoluten Abweichungsquadrate aus gemessenen und berechneten Werten muß ein Minimum ergeben. Das Rechenverfahren bildet eine Varianz - Kovarianz Matrix aus der Anzahl der Meßwerte und der Anzahl der Parameter. Die Determinante der Matrix muß so klein wie möglich werden.

5. Auswahl der Salbengrundlagen und Substanzen

5.1. Untersuchte Grundlagen

Um zu zeigen, daß selbst bei chemisch einheitlichen Stoffen und Stoffgemischen die physikalischen und biopharmazeutischen Parameter variieren können, stammen alle Grundlagen aus der Reihe der Kohlenwasserstoffgele.

Es handelt sich um folgende Salbengrundlagen des Handels:

1) Plastibase
   bestehend aus 5 Prozent gerüstgebendem festem Polyäthylen und 95 Prozent Paraffinum subliquidum
2) Oleum Arachidis hydrogenatum
   hydriertes Erdnußöl. Es wurde die Qualität des DAB 6 verwendet.
3) Eucerinum anhydricum
   ist der Handelsname der Salbengrundlage. "Wollwachsalkoholsalbe" (Unguentum Alcoholum Lanae) des DAB 7. Sie besteht aus weißer Vaseline mit W/O-Emulgatoren.
4) Vaseline, Typ 1
   eine Vaselinespitzenqualität nach DAB 7-Monographie "Weißes Vaselin"
5) Vaseline, Typ 2
   eine weiße Vaseline guter DAB 7-Qualität
6) Vaseline, Typ 3
   eine weiße Vaseline, die noch den Anforderungen des DAB 7 entspricht.
7) Vaseline, Typ 4
   dieser Typ einer weißen Vaseline entspricht nicht mehr den Anforderungen des DAB 7.

Wir danken Herrn Dr. E. Abel vom Vaselinwerk Schümann, Hamburg, für die freundliche Überlassung größerer Vaselinproben.

Diese Grundlagen stellen jede für sich ein Gemisch aus den unterschiedlichsten Paraffinkohlenwasserstoffen dar. Durch die Vielfalt der Reaktionsmöglichkeiten der einzelnen Komponenten wird das kristalline Geschehen unübersehbar.

Möglichst einfache Modellgrundlagen aus chemisch genau definierten Stoffen, die chemisch und physikalisch die gleichen Eigenschaften wie Vaseline zeigen, sind hier eine Hilfe. Da es sich bei den oben genannten Salbengrundlagen um Kohlenwasserstoffgrundlagen handelt, wählten wir ebenfalls Kohlenwasserstoffe für die Mustergrundlagen aus:

1) Hexadecan:

   C_{16} - n-Paraffin

2) Octadecan:

   C_{18} - n-Paraffin

3) Docosan:

   C_{22} - n-Paraffin

Die Kennzahlen dieser Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Durch geeignete Mischung nur zwei dieser Grundsubstanzen lassen sich Kunstvaselinen herstellen. Sie besitzen nicht die Zügigkeit der echten Vaselinen, denn es fehlen ihnen die verzweigtkettigen Kohlenwasserstoffe. Im physikalischen und chemischen Verhalten sind diese Kohlenwasserstoffgemische jedoch vergleichbar mit den Vaselinen.

Substanz	Schmelzpunkt [° C]	Dichte [g/ml]	Molekular-gewicht	Protonenanzahl
Hexadecan	18,0	0,773	226,45	28
Octadecan	29,0	0,777	254,50	32
Docosan	44,0	0,778	310,61	40

Tabelle 1:
Kennzahlen der n-Paraffine

5.2. Untersuchte Arzneistoffe

Die Auswahl der Arzneistoffe richtete sich nach ihrer Löslichkeit in den Salbengrundlagen und ihrer spektralphotometrischen Bestimmbarkeit unter dem Gesichtspunkt einer möglichst geringen hydrolytischen Zersetzbarkeit und Dissoziation.
In Tabelle 2 sind die für die Diffusionsversuche benutzten Arzneistoffe zusammengefaßt.

Die tabellierten Werte für die Wellenlänge λ und den Extinktionskoeffizient ε stellen den spezifischen Extinktionskoeffizienten am Absorptionsmaximum dar. Mit Hilfe dieser Werte wurde spektralphotometrisch die Konzentration der Arzneistoffe bestimmt.

Arzneistoff	Molekulargewicht	Wellenlänge [nm]	Extinktionskoeffizient $[\frac{100 \cdot ml}{g \cdot cm}]$
Nipasol ®	180,2	256,5	865,0
Phenazon	188,2	243,0	490,2
Anaesthesin ®	165,2	286,0	934,0
Phenacetin	179,2	244,5	615,5
Salicylsäure	138,1	296,5	239,6

Tabelle 2:

Molekulargewichte, Absorptionsmaxima, spezifische Extinktionskoeffizienten der Wirkstoffe

6. Ergebnisse

6.1. Tropfpunkt, Erstarrungspunkt

Bei den einzelnen Grundlagen wurden folgende Tropfpunkte und Erstarrungspunkte ermittelt:

Die angegebenen Mischungsverhältnisse der n-Paraffine sind g/g - Äquivalente.

Grundlage	Tropfpunkt [°C]	Erstarrungspunkt [°C]
Plastibase	86,6	75,3
Eucerin. anhydr.	48,0	54,4
Ol. Arachidis hydrog.	35,1	29,3
Vaseline, Typ 1	50,3	53,9
Vaseline, Typ 2	46,4	49,5
Vaseline, Typ 3	49,9	55,3
Vaseline, Typ 4	46,1	53,6
C 16/22, 1:2	37,8	36,0
C 16/22, 1:1	33,6	31,5
C 16/22, 2:1	28,1	25,4
C 18/22, 1:2	36,2	40,6
C 18/22, 1:1	32,7	35,4
C 18/22, 2:1	29,5	33,5

Tabelle 3:
Tropfpunkte und Erstarrungspunkte der untersuchten Salbengrundlagen

6.2. Verteilungskoeffizienten im Octanol/Wasser-System und Sättigungskonzentration in Wasser der Wirkstoffe

Arzneistoff	Sättigungskonzentration [g/100 ml]	Verteilungskoeffizient
Nipasol ®	0,0982	676,2
Phenazon	62,10	1,54
Anaesthesin ®	0,1202	75,5
Phenacetin	0,0720	37,8
Salicylsäure	0,1943	0,079

Tabelle 4:
Sättigungskonzentrationen und Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe

6.3. Kristallinität

Wir haben einige Salbengrundlagen polarisationsmikroskopisch untersucht und dabei folgende Beobachtungen gemacht:

Alle Salbengrundlagen, mit Ausnahme von Plastibase, zeigen kristalline Strukturen in der festen Phase. Werden die Salbengrundlagen über den Klarschmelzpunkt erwärmt und läßt man dann abkühlen, so bilden sich bei einer bestimmten Temperatur, die von der Grundlage abhängt, Kristalle. Bei den natürlichen Vaselinen und Eucerinum anhydricum erfolgt die Auskristallisation in zwei Hauptrichtungen, die rechtwinklig zueinander stehen. Die Kristalle selbst sind nadelförmig und wachsen in

den ersten vier Stunden nach Beginn der Kristallbildung zu ihrer endgültigen Größe heran ohne ihre Lage zu verändern. Die Kristalle liegen einzeln vor; dort, wo sie aneinandergrenzen, gibt es nur lockere Haftstellen mit geringen physikalischen Bindungskräften. Die Grenzfläche Kristall/Flüssigkeit verläuft oft unscharf, so daß ein fließender Übergang kristallin - nicht kristallin besteht. Die in der Literatur beschriebenen Kristallite, Zusammenlagerungen mehrerer Kristalle, sind als Kristallbündel zu erkennen.
Die Größen der einzelnen Kristalle sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Angegeben ist jeweils die Länge der Kristalle in ihrer längsten Ausdehnung.

Bei den Kunstvaselinen (n-Paraffin-Mischungen) ist die Anordnung der Kristalle unregelmäßig. Eine Hauptrichtung, in der die Kristallisation erfolgt, ist nicht zu erkennen. Insgesamt sind die Kristalle größer als bei den Vaselinen. Kristallite konnten in keinem Fall gefunden werden. Die Kristalle liegen verstreut in der flüssigen, nicht kristallinen Phase. Die Packungsdichte, definiert als Anzahl Kristalle pro Volumenelement, schwankt mit dem Mischungsverhältnis der Paraffine, dabei ändert sich die Größe der kristallinen Bezirke (Kristalle) nicht. Es besteht also keine Abhängigkeit der Kristallgröße von der Menge an kristallbildender Substanz.

Die Berührungspunkte der Kristalle untereinander sind scharf abgegrenzt, so daß sich nur Berührungspunkte, keine Berührungsflächen ergeben. Die Trennung von flüssigen und kristallinen Bereichen ist deutlich. Jeder Kristall ist von einer scharfen Linie begrenzt, die ihn von der flüssigen Phase trennt.
Vereinzelt kommen neben den nadelförmigen auch tafelförmige oder schuppenförmige Kristalle vor.

Abb. 6: Vaseline, Typ 1, 250fach ⊢——⊣ 100µm

Abb. 7: Vaseline, Typ 2, 250fach ⊢——⊣ 100µm

Abb. 8: Vaseline, Typ 3, 250fach ⟵⟶ 100µm

Abb. 9: Vaseline, Typ 4, 250fach ⟵⟶ 100µm

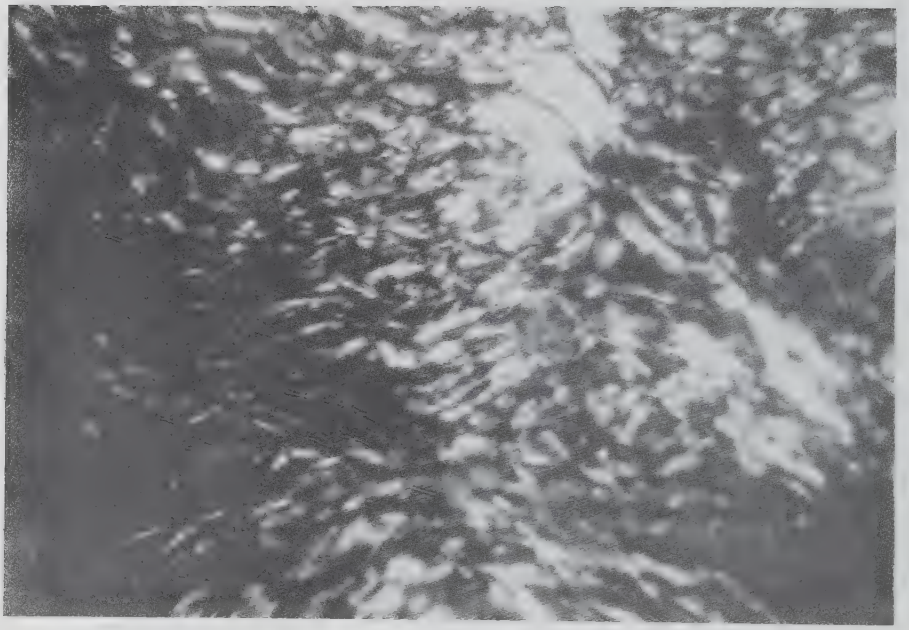


Abb. 10: Eucerinum anhydricum, 250fach ⊢——⊣ 100µm

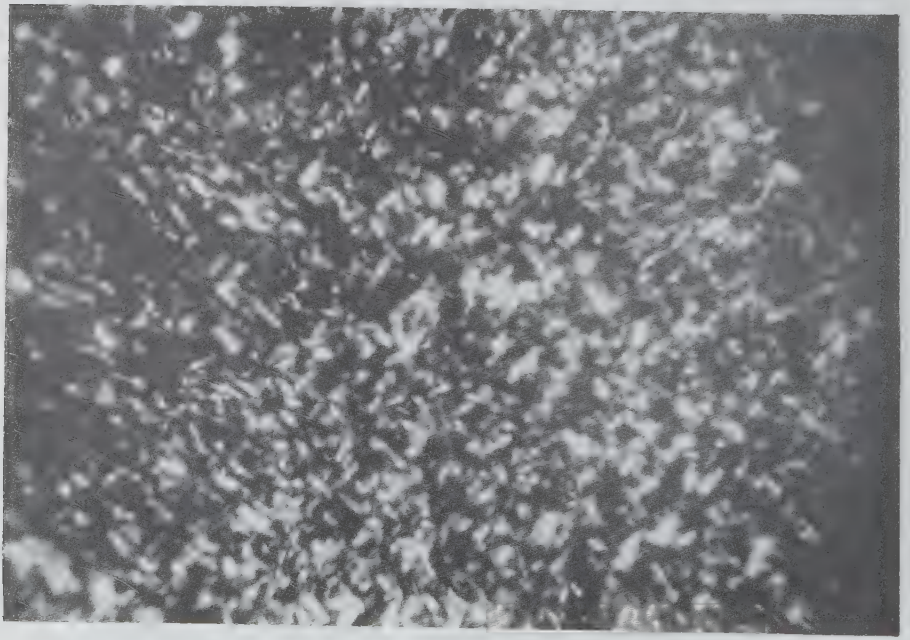


Abb. 11: Octadecan/Docosan, 1:1, 250fach ⊢——⊣ 100µm

Abb. 12: Hexadecan/Docosan, 1:1, 250fach ⊢——⊣ 100µm

Abb. 13: Hexadecan/Docosan, 1:1, 250fach ⊢——⊣ 100µm

Salbengrundlage	Bereich der häufigsten Länge der Kristalle [µm]
Eucerinum anhydricum	30 - 70
Vaseline, Typ 1	25 - 50
Vaseline, Typ 2	20 - 40
Vaseline, Typ 3	40 - 80
Vaseline, Typ 4	10 - 25
C 16/22, 1:1	60 - 150
C 18/22, 1:1	15 - 25

Tabelle 5:

Längenbereich, der in den Salbengrundlagen polarisationsmikroskopisch feststellbaren Kristalle

6.4. fest/flüssig - Anteile

Die Bestimmung des flüssigen Anteils an der Gesamtmenge einer Salbengrundlage erfolgte durch Ausmessen der Resonanzsignale der Methylenprotonen.
Da bei allen Salbengrundlagen der Hauptbestandteil langkettige Kohlenwasserstoffverbindungen sind, werden die mengenmäßig am meisten vorhandenen Protonen der Methylengruppen in der Kette ($-CH_2-$) zur Auswertung herangezogen.

Abbildung 14 zeigt die Lage der Resonanzsignale bei Oleum Arachidis hydrogenatum im flüssigen Zustand. Es lassen sich, von links nach rechts betrachtet, vier Resonanzpeaks unter-

scheiden. Bei $\delta = 6,8$ das Signal des äußeren Standards Benzol, bei $\delta = 1,7$ das Signal der CH-Gruppen der Isoparaffinreste der Fettsäuren, bei $\delta = 1,2$ ist das ausgeprägte Signal der Methylenprotonen zu finden, das zwei Seitenbanden bei $\delta = 2,1$ und $\delta = 0,4$ aufweist, und bei $\delta = 0,7$ das Signal der Protonen der endständigen Methylgruppen.
Als Grenzen der Resonanzsignale wurden die Wendepunkte der Integrationskurve gewählt. Abbildung 15 zeigt das Resonanzspektrum von Oleum Arachidis hydrogenatum im festen Zustand bei 30° C (+/- 1° C). Durch die höhere Dichte der Substanz im festen, kristallinen Zustand ist der äußere Standard magnetisch stärker abgeschirmt als im flüssigen Oleum Arachidis hydrogenatum. Das Resonanzsignal ist deshalb etwas weniger scharf. Das Integral ist jedoch genau so groß wie im völlig flüssigen Oleum Arachidis hydrogenatum.

Da die genaue Zusammensetzung der resonanzgebenden flüssigen Phase nicht bekannt ist, wird angenommen, daß die Zusammensetzung des flüssigen Anteils des Oleum Arachidis hydrogenatum im festen Zustand gleich der des vollständig geschmolzenen Oleum Arachidis ist.

In der Gleichung

$$Q_{fl} = \frac{F_A}{F_B} \cdot \frac{M_A}{M_B} \cdot \frac{N_B}{N_A} \cdot 100 \quad \{\%\} \qquad (1)$$

werden die Ausdrücke

$$\frac{N_B}{N_A} \quad \text{und} \quad \frac{M_A}{M_B}$$

gleich 1, so daß die vereinfachte Gleichung

$$\varrho_{fl} = \frac{F_A}{F_B} \cdot 100 \qquad [\%] \qquad (2)$$

resultiert.
Bei den Kunstvaselinen läßt sich die Zusammensetzung der kristallinen und flüssigen Bezirke besser abschätzen. Geht man davon aus, daß bei einem Gemisch zweier n-Paraffine, wie es hier vorliegt, die niedrig schmelzende Komponente den flüssigen Anteil der festen Substanz bildet, dann sind M_A und N_A Kennzahlen der niedrig schmelzenden Komponente, die sich direkt aus der Verbindung ergeben. M_B und N_B sind gemittelte Werte aus den Kennzahlen der zwei Bestandteile und ihrem molaren Mischungsverhältnis.

Abbildungen 16 und 17 zeigen das typische Resonanzspektrum einer n-Paraffin-Mischung. In Tabelle 5 sind die flüssigen Anteile der Kunstvaselinen ausgerechnet nach Gleichung (1) und (2) gegenübergestellt.

Der relative Unterschied zwischen den nach Gleichung (1) und (2) berechneten Werten schwankt zwischen 0,78 % (C 18/22, 2:1) und 3,45 % (C 16/22, 1:6), die absoluten Abweichungen schwanken zwischen 0,03 % (C 18/22, 1:1) und 1,71 % (C 16/22, 1:2). Tatsächlich werden die wahren Werte des flüssigen Anteils zwischen diesen Werten liegen, weil der flüssige Anteil sicher nicht nur aus der niedrigschmelzenden Komponente besteht, zum Beispiel ergibt sich bei der Mischung C 16/22 im Mengenverhältnis 1 zu 6 rechnerisch ein flüssiger Anteil von 14,29 % bei 30° C. Durch NMR-Messung ergibt sich ein Anteil von 21,46 %. Die Differenz von 7,17 % muß also in Lösung vorliegendes Docosan, die bei 30° C noch nicht geschmolzene Komponente, sein. Dadurch wird das mittlere Molekulargewicht und die Protonenanzahl des flüssigen Anteiles erhöht, da die flüssige Phase jetzt eine Mischung von Hexadecan und Docosan im Mengenverhältnis 2 zu 1 darstellt. Die Molekulargewichte und die Protonenzahlen der festen und flüssigen Phase

Abb. 14: Kernresonanzspektrum von
Oleum Arachidis hydrogenatum, flüssig

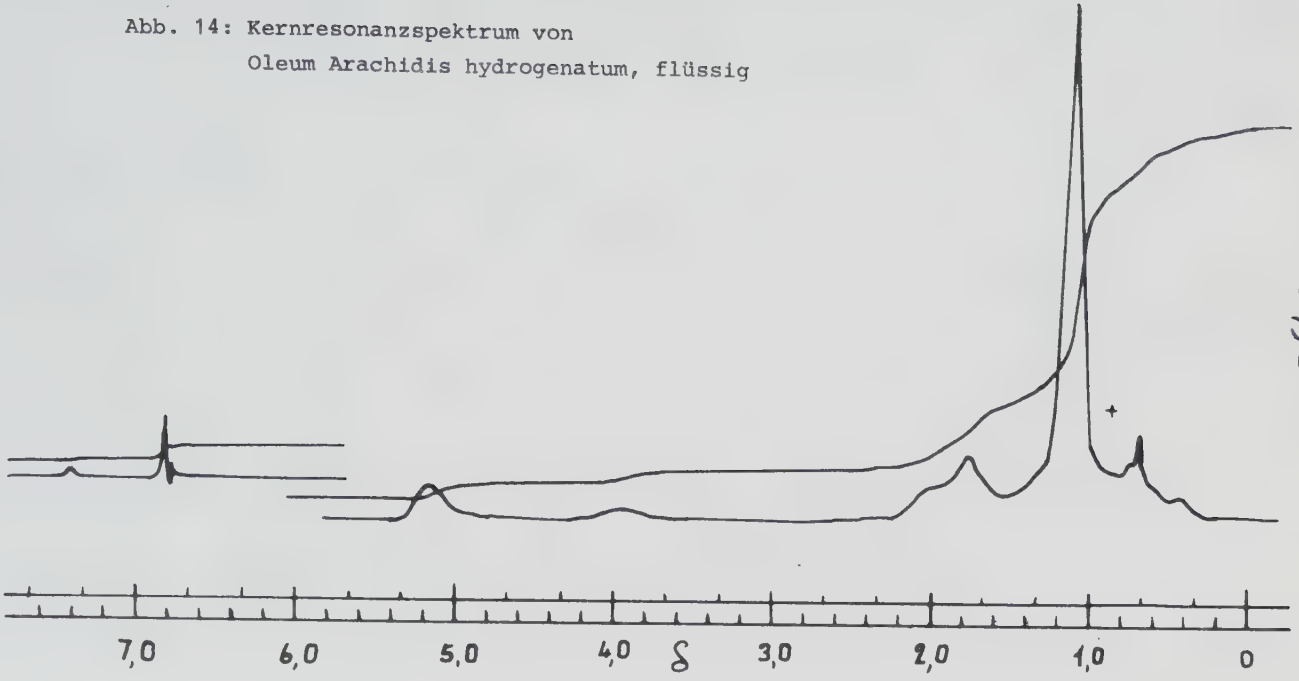


Abb. 15: Kernresonanzspektrum von
Oleum Arachidis hydrogenatum, fest (30°C)

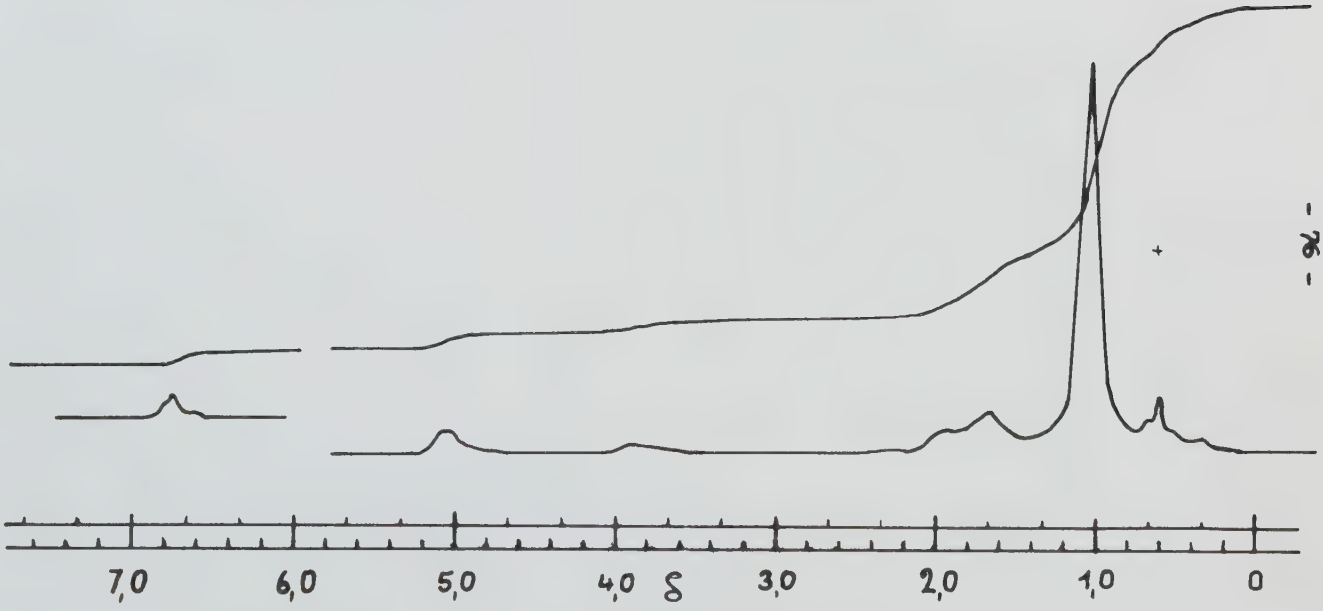


Abb. 16: Kernresonanzspektrum von Hexadecan/Docosan
im Gewichtsverhältnis 1 : 3, flüssig

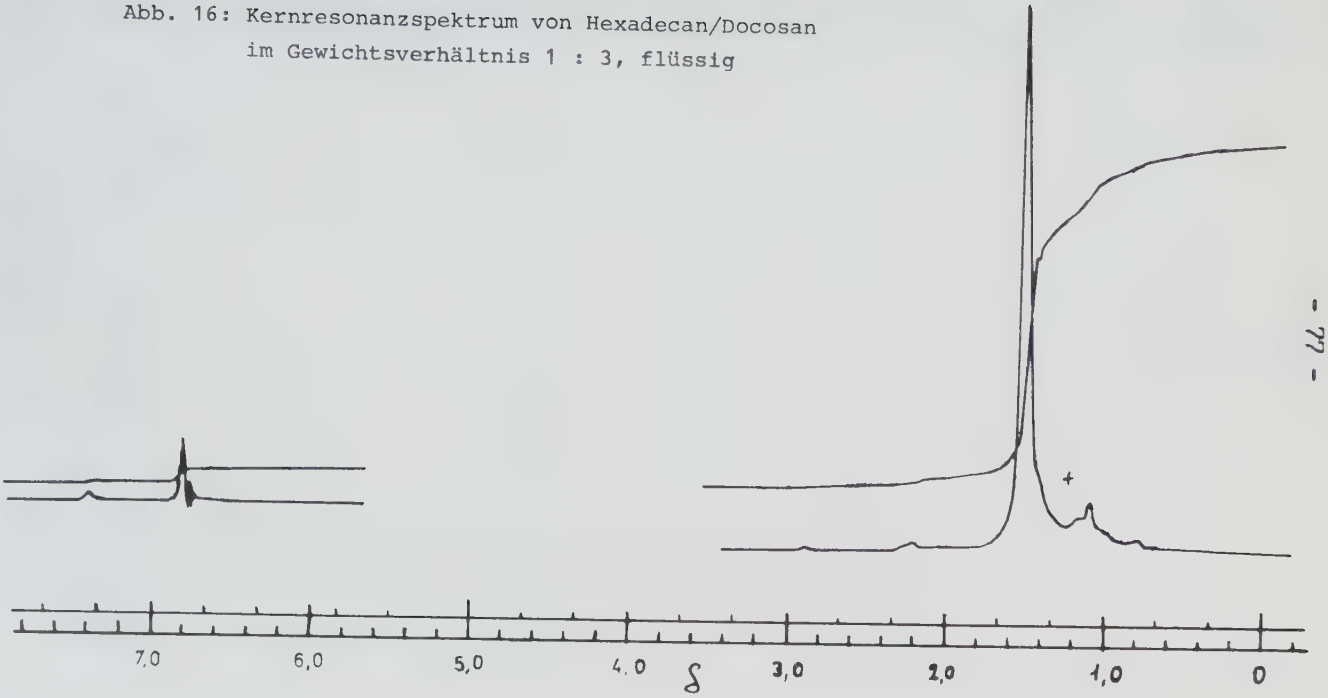
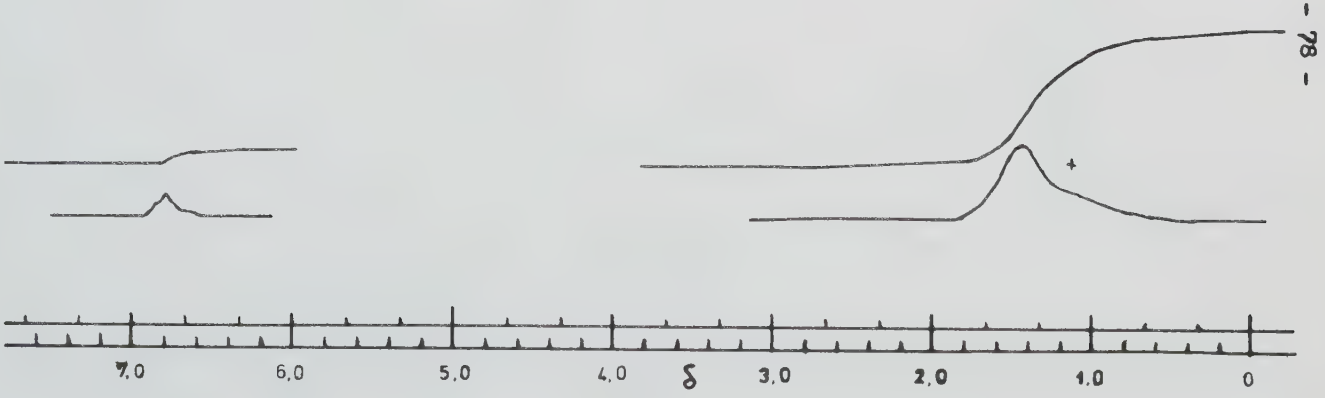


Abb. 17: Kernresonanzspektrum von Hexadecan/Docosan
im Gewichtsverhältnis 1 : 3, fest (30°C)



Substanz	% flüssig Gleichung 1	% flüssig Gleichung 2	Differenz absolut %	Differenz relativ %
C 16/22, 3,5:1	97,77	96,87	0,90	0,92
C 16/22, 2 :1	86,40	85,22	1,18	1,37
C 16/22, 1 :1	82,38	80,70	1,68	2,04
C 16/22, 1 :2	63,11	61,40	1,71	2,71
C 16/22, 1 :3	33,77	32,76	1,01	2,99
C 16/22, 1 :4	28,69	27,78	0,91	3,17
C 16/22, 1 :6	21,43	20,69	0,74	3,45
C 18/22, 1 :1	2,53	2,50	0,03	1,18
C 18/22, 2 :1	11,59	11,50	0,09	0,78

Tabelle 6:

flüssiger Anteil in Prozent der Gesamtmenge
Die angegebenen Mengenverhältnisse sind g/g-Äquivalente

gleichen sich an.
Der Ausdruck

$$\frac{N_B}{N_A} \cdot \frac{M_A}{N_B} \to 1 \quad .$$

Der umgekehrte Fall findet sich bei der Mischung Octadecan/ Docosan. Hier wird das bei 30° C flüssige Octadecan in das Kristallgitter des Docosan eingebaut. Es ergeben sich so viel geringere fest/flüssig-Verhältnisse als rein rechnerisch zu erwarten sind. Hier wird sicher die vollständige Gleichung (1) die bessere Anpassung liefern.
Welche Gleichung zu verwenden ist, hängt also von dem Kohlenwasserstoffgemisch ab, das untersucht wird. Vereinfachend wurde von uns der flüssige Anteil nach Gleichung (2) ausgerechnet. So erhielten wir Werte, die nach einem einheitlichen Verfahren gewonnen wurden. Der Fehler, den man dabei in Kauf nehmen muß, liegt im Bereich der Meßungenauigkeit des Verfahrens. In der Literatur [14] wird eine Reproduzierbarkeit von 3 Prozent für das Integrationssignal genannt. Bei unseren Messungen ergaben sich keine Unterschiede über 2,5 % (relativ) bei Vergleich der flüssigen Anteile.

Die Änderung des flüssigen Anteils bei Variation des Mischungsverhältnisses bei einer Kunstvaseline, die aus den Bestandteilen Hexadecan und Docosan zusammengesetzt ist, zeigt Abbildung 18. Das Mischungsverhältnis der beiden Komponenten ist als Molenbruch auf der Abszisse aufgetragen.
Die Berechnung des flüssigen Anteils erfolgte mit Hilfe der Gleichung (2). Deutlich zu erkennen ist ein sigmoider Kurvenverlauf. Die stärkste Änderung des fest/flüssig-Verhältnisses tritt bei einem Molenbruch von 0,25 auf, das entspricht einem Mischungsverhältnis von etwa 3o Prozent Hexadecan und 70 Prozent Docosan.

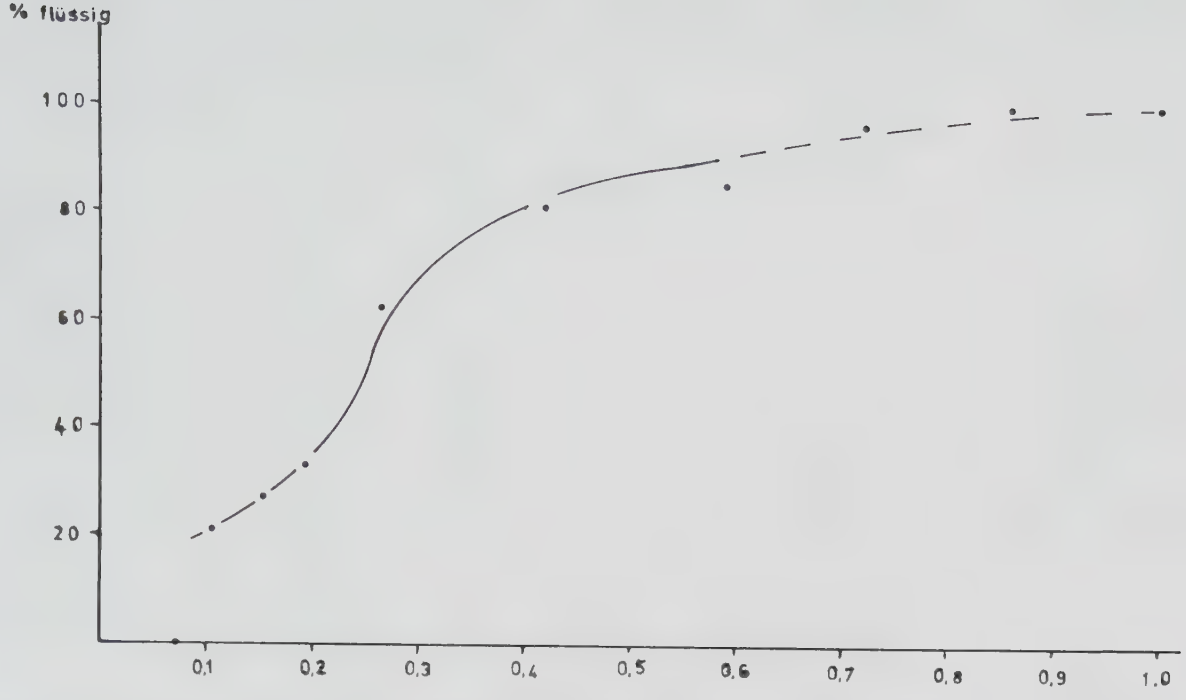


Abb. 18: Verlauf des fest/flüssig-Verhältnisses bei n-Paraffin-Mischungen, hier Hexadecan/Docosan

Bei den Extremwerten der Mischungsverhältnisse treten deutliche Abweichungen vom Kurvenverlauf auf. Bei Molenbrüchen unter 0,1 wird kein flüssiger Anteil mehr gemessen. Andererseits liegt bis zu einem Molenbruch von 0,75 ein völlig flüssiges Gemisch der beiden n-Paraffine vor, wenn man zu Hexadecan in steigenden Mengen Docosan zusetzt.

Substanz	flüssiger Anteil in Prozent
Plastibase	100
Eucerin. anhydric.	85,9
Ol.Arachidis hydrogenat.	92,8
Vaseline, Typ 1	89,5
Vaseline, Typ 2	94,2
Vaseline, Typ 3	93,6
Vaseline, Typ 4	94,0

Tabelle 7:

fest/flüssig Verhältnis bei Kohlenwasserstoffgrundlagen des Handels, berechnet nach Gleichung (2)

Substanz	flüssiger Anteil in Prozent
C 18/22, 2 : 1	11,5
C 18/22, 1 : 1	2,5
C 18/22, 1 : 2	< 1,0
C 16/22, 3,5 : 1	96,8
C 16/22, 2 : 1	85,2
C 16/22, 1 : 1	80,7
C 16/22, 1 : 2	61,4
C 16/22, 1 : 3	32,7
C 16/22, 1 : 4	27,8
C 16/22, 1 : 6	20,7

Tabelle 8:

fest/flüssig Verhältnis bei Kunstvaselinen, berechnet nach Gleichung (2)

6.5. Kurvendiskussion der Funktion nach CRANK

Zunächst wird die Frage untersucht, wie sich der Kurvenverlauf der Funktion nach CRANK verhält, wenn die vier variablen Parameter systematisch geändert werden.

Berechnet wurde die Konzentration in der Wasserphase nach bestimmten Zeiten nach der Formel

$$c_t = \frac{c_o \; l \; \alpha}{(\alpha+1)\; a} \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(1+\alpha)\; e^{p_n t}}{1+(1+\frac{\lambda\ \mu}{(p_n+\mu)^2})\ (\frac{lk}{2a}+\frac{p_n}{2DJ_n^2}+\frac{p_n^2\ l\ a}{2D^2 J_n^2 k})}\right)$$

mit

$$\alpha = \frac{a}{(\frac{\lambda}{\mu}+1)\; k\; l}$$

und p_n als Funktionswerten der Hilfsgleichungen

$$\frac{a\ p_n}{D\ k} = J_n \tan (J_n\ l) \; ; \; J_n^2 = -\frac{p_n}{D}\,\frac{p_n+\lambda+\mu}{p_n+\ \mu}$$

Der Endzustand der Diffusion wird in der Gleichung durch die Konzentration des Wirkstoffes in der Salben- und Wasserphase ausgedrückt.
Im Gleichgewichtszustand der Diffusion nach unendlich langer Zeit wird die Summe gleich null.
Es gilt dann:

$$c_\infty = \frac{\alpha\ c_o\ \ l}{(1\ +\ \alpha)\ a} \cdot \quad (1 - 0)$$

$$c_\infty = \frac{c_o\ \ l}{(1\ +\ \frac{1}{\alpha})\ \ a}$$

Wird α eingesetzt und die Gleichung ausmultipliziert, so ergibt sich:

$$c_\infty = \frac{c_o \quad l}{a + k\, l\, (\frac{\lambda}{\mu} + 1)}$$

Die Konzentration des Wirkstoffes läßt sich dann durch Einsetzen der Längen der Phasen und ihr Verhältnis ausdrücken.

Folgende Grenzfälle lassen sich unterscheiden:

$$a \to 0\ , \quad c_t \to \frac{c_o}{k\ (\frac{\lambda}{\mu} + 1)}$$

Das bedeutet: wird die Wasserphase sehr klein, dann wird die Konzentration in der Wasserphase das 1/k-fache der Konzentration des freien Arzneistoffes in der Salbe.

$$a \to \infty, \quad c_t \to 0$$

Ist die Wasserphase sehr ausgedehnt, wird die Konzentration nur sehr gering sein und gegen null gehen. Dieser Fall trifft für "sink"-Bedingungen zu. Der Einfluß von k geht verloren.

$$l \to 0\ , \quad c_t \to \frac{c_o \quad l}{a}$$

Ist die Salbenschicht sehr dünn, dann wird die Konzentration des Wirkstoffes in der Wasserphase ein Bruchteil der Anfangskonzentration in der Salbe. Der Faktor l/a ist das Verhältnis der Längen beider Phasen. Die Verteilungskoeffizienten fallen fort.

$$l \to \infty, \quad c_t \to \frac{c_o}{k\ (\frac{\lambda}{\mu} + 1)}$$

Bei einer räumlich nicht begrenzten Salbe, sind die Konzentrationen nach unendlich langer Zeit zwischen den Phasen wie beim Fall $a \to 0$ verteilt.

$$k \to 0 \,, \quad c_t \to \frac{c_o \, l}{a}$$

Ein sehr kleiner Verteilungskoeffizient zwischen Grundlage und Wasser hat den gleichen Effekt wie eine sehr kleine Länge der Salbenphase, das heißt die Konzentration des Wirkstoffes im Wasser wird gleich der Gesamtkonzentration in der Salbe im Anfangszustand, aufgeteilt auf das Volumenverhältnis der Phasen.

$$k \to \infty, \quad c_t \to 0$$

Ein sehr großer Verteilungskoeffizient bedeutet, daß die Verteilung des Arzneistoffes zugunsten der Salbe erfolgt.

$$\lambda \to 0 \,, \; c_t \to \frac{c_o \, l}{a + k \, l}$$

Findet in der Salbe keine Adsorption statt, so ist die Konzentration in der Wasserphase bestimmt durch die Längen der beiden Phasen, das heißt durch die Volumina und den Verteilungskoeffizienten. Dies ist der normale Fall einer Diffusion und trifft für das mathematische Modell von Rudolff zu.

$$\lambda \to \infty \,, \; c_t \to 0$$

Die Adsorption ist sehr stark. Der gesamte Wirkstoff ist im Extremfall gebunden und steht zur Diffusion nicht mehr zur Verfügung. Die Konzentration in der Wasserphase wird dann null.

$$\mu \to 0 \,, \; c_t \to 0$$

Der Adsorptionsgeschwindigkeitskonstanten entgegengerichtet wirkt die Desorptionskonstante. Verläuft die Desorption unendlich langsam, so wird mit der Zeit der gesamte Wirkstoff immobilisiert und kann nicht ins Wasser diffundieren.

$$\mu \to \infty , \qquad c_t \to \frac{c_o \, l}{a + k \, l}$$

Der Fall für große Desorptionsgeschwindigkeit entspricht einer kleinen Adsorptionsgeschwindigkeit und stellt den normalen Fall einer unbehinderten Diffusion dar. Der Arzneistoff wird sich auch hier nach dem Verhältnis der Volumina und nach dem Verteilungskoeffizienten zwischen Grundlage und Wasser auf beide Phasen verteilen.

Wie man sieht, lassen sich im Endzustand der Diffusion die Fälle für $k \to \infty$, $\lambda \to \infty$, $\mu \to 0$ und $\lambda \to 0$, $\mu \to \infty$ nicht trennen. Die Fälle, in denen die Längen der Phasen Extremwerte annehmen, sind durch die Versuchsbedingungen ausgeschlossen. Der Diffusionskoeffizient hat keinen Einfluß auf die Lage des Gleichgewichtes, vorausgesetzt er ist nicht gleich null. Für den Fall

$$D = 0 \quad \text{gilt} \quad c_t = 0$$

Der Verteilungskoeffizient ist definiert als Verhältnis der Konzentration eines gelösten Stoffes in der Salben- und in der Wasserphase. Ein großer Verteilungskoeffizient bewirkt eine geringe Konzentration in der Wasserphase, wenn nach langer Zeit das Gleichgewicht der Diffusion erreicht ist. Je kleiner der Verteilungskoeffizient wird, desto größer ist die Affinität des Wirkstoffes zur Wasserphase und desto größer ist die hier erreichbare Konzentration. Dies zeigt Abbildung 19 deutlich.

Der Parameter R

$$R = \frac{\lambda}{\mu}$$

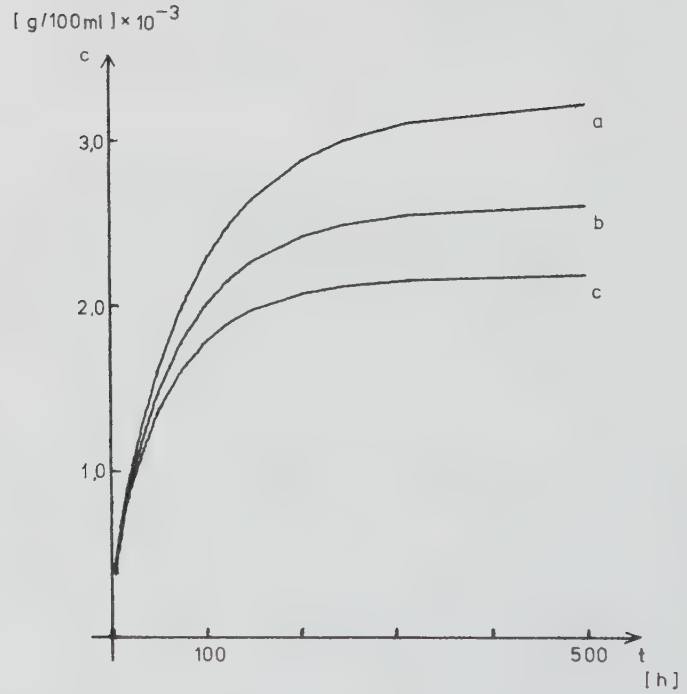


Abb. 19: Verlauf der Konzentrations/Zeit-Kurve

$D = 0{,}002\ cm^2/h \quad \lambda = 0{,}04\ h^{-1} \quad \mu = 0{,}01\ h^{-1}$

a) k = 7,0

b) k = 10,0

c) k = 13,0

wirkt sich auf den Endzustand der Diffusion im Sinne des Verteilungskoeffizienten zwischen Salbe und Wasser aus. R gibt das Verhältnis zwischen adsorbiertem und frei gelöstem Arzneistoff im Endzustand der Diffusion an.

Die Parameter k,λ, μ beeinflussen außer dem Endzustand die Geschwindigkeit der Freigabe, ebenso wie der Diffusionskoeffizient. In welchem Maße dies geschieht, läßt sich am besten anhand von Konzentrations/Zeit-Kurven abschätzen. Es wurden verschiedene Kurven für unterschiedliche Werte der Parameter berechnet, dabei wurden die Werte für die Parameter zufällig ausgesucht; sie sind nicht die Parameter irgendeiner Grundlage oder eines Wirkstoffes, dennoch sind sie sinnvoll und denkbar.

Die geschwindigkeitsbestimmenden Parameter D, λ, μ, wirken sich auf die Krümmung der Konzentrations/Zeit-Kurve aus. Der Verteilungskoeffizient k zwischen Grundlage und Wasser wirkt sich nur indirekt auf die Geschwindigkeit aus. Ist die maximal im Wasser erreichbare Wirkstoffkonzentration klein, so wird diese nach kurzer Zeit erreicht. Bei höheren Endkonzentrationen im Wasser dauert es naturgemäß länger, bis diese erreicht sind. Um den Einfluß der Geschwindigkeitskoeffizienten zu zeigen, wurde der **Gleichgewichtszustand** der Diffusion konstant gehalten.
Generell läßt sich zum Einfluß sowohl der Diffusions-, als auch der Adsorptions- und Desorptionsgeschwindigkeitskonstanten sagen, daß die Auswirkung des einzelnen Parameters jeweils zu mittleren Versuchszeiten am größten ist.
Eine Erhöhung des Diffusionskoeffizienten hat eine raschere Freigabe und damit ein schnelleres Erreichen der Grenzkonzentration zur Folge. In derselben Richtung wirkt sich eine Erhöhung der Desorptionskonstanten aus, während die Vergrößerung der Adsorptionsgeschwindigkeitskonstanten die im Augenblick zur Verfügung stehende Menge an frei gelöstem Arzneistoff verringert. Das bedeutet eine langsamere Freisetzung.

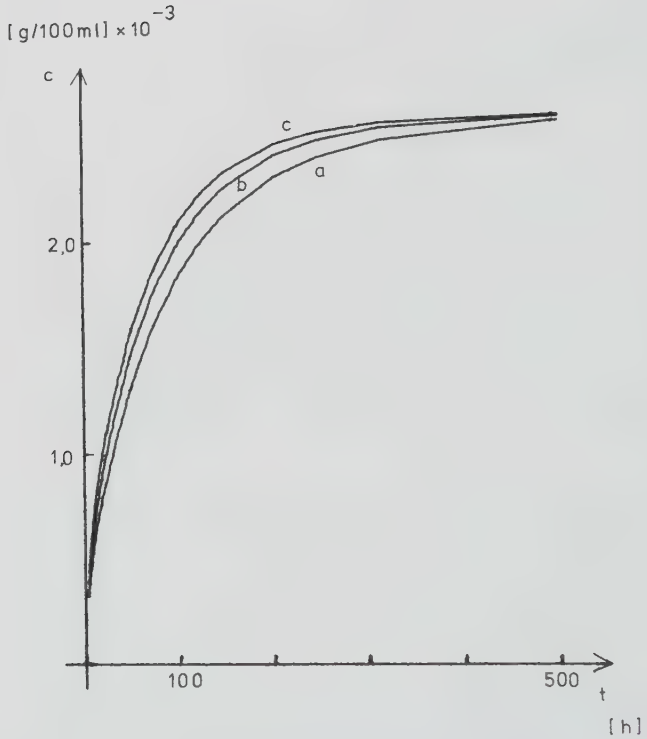


Abb. 20: Verlauf der Konzentrations/Zeit-Kurve

$k = 10,0$ $\lambda = 0,04\ h^{-1}$ $\mu = 0,01\ h^{-1}$

α = const.

a) $D = 0,0014\ cm^2/h$

b) $D = 0,0020\ cm^2/h$

c) $D = 0,0026\ cm^2/h$

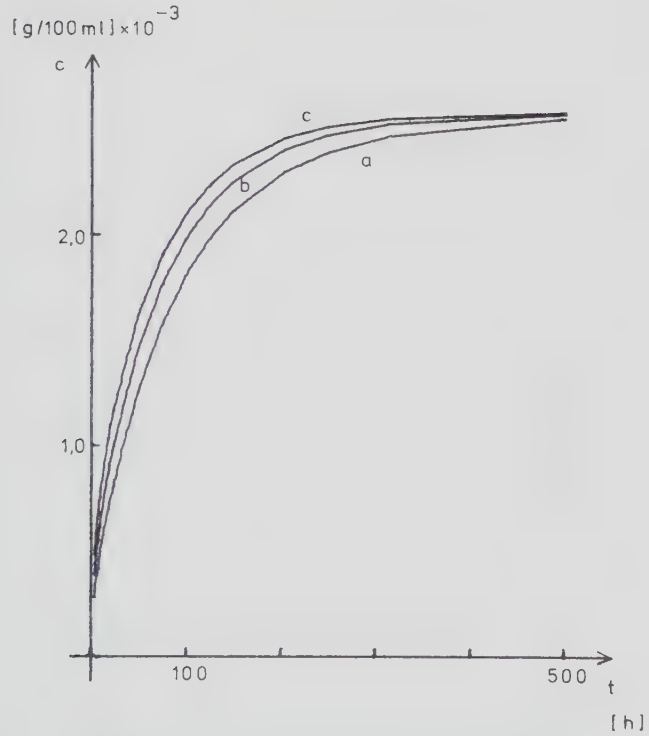


Abb. 21: Verlauf der Konzentrations/Zeit-Kurve

$D = 0{,}002\ cm^2/h$ $\mu = 0{,}01\ h^{-1}$

α = const. η = const.

a) k = 7,0 $\lambda = 0{,}0614\ h^{-1}$

b) k = 10,0 $\lambda = 0{,}0400\ h^{-1}$

c) k = 13,0 $\lambda = 0{,}0285\ h^{-1}$

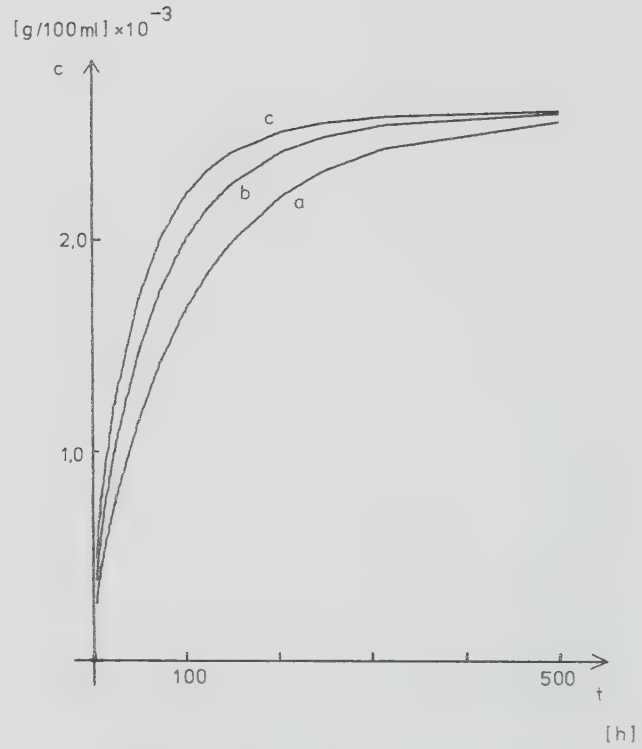


Abb. 22: Verlauf der Konzentrations/Zeit-Kurve

$D = 0{,}002\ cm^2/h$ $\quad \lambda = 0{,}04\ h^{-1}$

α = const.

a) $k = 7{,}0$ $\quad \mu = 0{,}00651\ h^{-1}$

b) $k = 10{,}0$ $\quad \mu = 0{,}010\ h^{-1}$

c) $k = 13{,}0$ $\quad \mu = 0{,}01405\ h^{-1}$

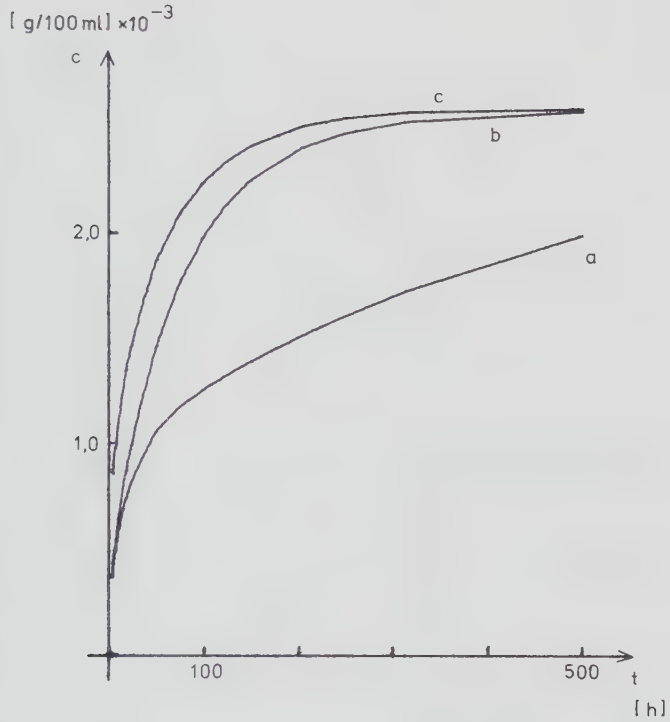


Abb. 23: Verlauf der Konzentrations/Zeit-Kurve

$D = 0{,}002\ cm^2/h$ $\quad k = 10{,}0$

$R = const.$ $\quad \alpha = const.$

a) $\lambda = 0{,}004\ h^{-1}$ $\quad \mu = 0{,}001\ h^{-1}$

b) $\lambda = 0{,}04\ h^{-1}$ $\quad \mu = 0{,}01\ h^{-1}$

c) $\lambda = 0{,}4\ h^{-1}$ $\quad \mu = 0{,}1\ h^{-1}$

Diese Zusammenhänge zeigen die Abbildungen 20, 21 und 22 deutlich.
In Abbildung 23 wurde R konstant gehalten, um zu prüfen, ob R selbst wieder als Parameter in die Gleichung eingeht. λ und μ wurden variiert. Es zeigt sich ein großer Einfluß der absoluten Werte bei kleineren und mittleren Zeiten, wenn λ und μ klein sind im Vergleich zum Diffusionskoeffizienten. Die Freigabegeschwindigkeit wird dann praktisch nur noch von λ und μ bestimmt. Je größer λ und μ werden, desto geringer ist die Differenz zu den Werten eines reinen Diffusionsprozesses, der nur von dem Diffusionskoeffizienten gesteuert wird. Ein Einfluß auf den Grenzwert existiert auch hier nicht, weil R konstant gehalten wurde.

Mathematisch einsichtig wird das oben Gesagte, wenn man den Ausdruck im Exponenten der Funktion nach Crank betrachtet
($\exp(p_n t)$).
Die Variable p_n enthält alle geschwindigkeitsbestimmenden Parameter, nämlich D, λ, μ. Dies wird durch die folgende Transformation deutlich.
Es wird von folgender Gleichung ausgegangen:

$$k_n^2 = - \frac{p_n}{D} \frac{p_n + \lambda + \mu}{p_n + \mu}$$

Setzt man für k_n^2 x ein und erweitert mit 1/D, so gilt:

$$y = \frac{p_n}{D}$$

$$\xi = \frac{\lambda + \mu}{D}$$

$$\eta = \frac{\mu}{D}$$

$$x = - \frac{y\,(y + \xi)}{y + \eta}$$

Für y existieren zwei Lösungen nach

$$y = -\frac{1}{2}\left((x + \xi) \pm \sqrt{(x + \xi)^2 - 4\,x\eta}\right)$$

Daraus ergeben sich die folgenden Grenzfälle:

a) μ wird groß gegen D,
das heißt der Endzustand der Diffusion (den gleichen Effekt hat ein großer Diffusionskoeffizient) wird rasch erreicht, so daß der einzige geschwindigkeitsbestimmende Faktor die Adsorptionsgeschwindigkeit, ausgedrückt durch λ wird.

ξ und η werden annähernd gleich, wenn λ viel kleiner als μ ist, dadurch existiert nur noch eine Lösung für y, die sich aus der positiven Wurzel ergibt. k_n^2 wird leicht lösbar, da die imaginäre Lösung verschwindet, und es ergibt sich ein modifizierter Diffusionskoeffizient D/(R+1). Dieser Fall entspricht der Gleichung nach Wilson. Die Adsorption verläuft auch dort schneller als die Diffusion.

b) μ wird klein gegen D,
das heißt die Desorptionsreaktion ist sehr langsam. Bedingt durch λ wird ein gewisser Teil der Substanz der Diffusion entzogen, während der verbleibende ungestört diffundieren kann.
In dem mathematischen Ansatz wird λ sehr klein, so daß nur noch μ entscheidet. Als Lösung für y gewinnt die negative Wurzel Bedeutung, da der Binomial-Ausdruck unvollständig ist. Die imaginäre Lösung für p_n resultiert hieraus. Der ganze Prozeß der Freigabe läuft wie ein normaler Diffusionsprozeß ab.

c) D ist groß gegen μ,
das bedeutet eine sehr schnelle Gleichgewichtseinstellung innerhalb der Salbe an allen Stellen. Im Grenzfall wird dc/dx in der Salbenschicht sehr klein. Die "Nachlieferung" von Arzneistoff wird dann geschwindigkeitsbestimmend. Es resultiert eine einfache Exponentialfunktion von μ.

$$c_t = c_\infty (1 - j_1 \cdot e^{-j_2 \mu t})$$

j_1, j_2 = Konstanten

Die absoluten Grenzen der Gleichung zeigen die Abbildungen 24 und 25. In Abbildung 24 wurde das Verhältnis von μ zu D (= η) konstant gehalten. Man kann also den Einfluß der Adsorptionskonstanten abschätzen.

Leider gelang es uns nicht, eine Parameterdarstellung zu finden, bei der der Endzustand für alle Werte der Parameter konstant bleibt , wenn man auf eine absolute Angabe der Konzentration in der Wasserphase nicht verzichten will.

Unterschreiten die Desorptionskonstante und der Diffusionskoeffizient einen Grenzwert, wo wird die Adsorption so stark, daß nach einer anfänglichen schnellen Freigabe des Wirkstoffes eine Rückdiffusion in die Salbe hinein stattfindet. Werden D und μ noch kleiner gewählt, kann der Kurvenverlauf wieder dem der Graphen b und c in Abbildung 24 entsprechen. Das gleiche Ergebnis kann durch Variation eines Parameters allein erzielt werden, wenn dieser entsprechend stärker geändert wird.

In Abbildung 25 wurde das Verhältnis von ($\lambda + \mu$) zu D (= ξ) konstant gehalten. Es kann so der Einfluß der Desorptionskonstanten auf den Kurvenverlauf gezeigt werden. λ kann nicht beliebig klein werden, denn dann müßten negative Werte für den Parameter zugelassen sein. Bei den gegebenen Werten wird bei D = 0,0004 cm²/h die Adsorptionskonstante gleich null. Nur durch Änderung von μ oder D kann die Gleichung wieder erfüllt werden, denn negative Werte für die Geschwindigkeitsparameter sind sinnlos. Für den Fall $\lambda = 0$ müßte die Berechnung von y mit dem Computer $-\eta$ treffen. Durch unvermeidliche Rechenungenauigkeit kann dieser Wert geringfügig unterschritten werden, dann bewirkt das zu kleine η einen negativen Wert für k_n^2, so daß eine imaginäre Lösung für p_n entsteht, die hier falsch ist. Es wird deshalb kein Wert für c_t berechnet.

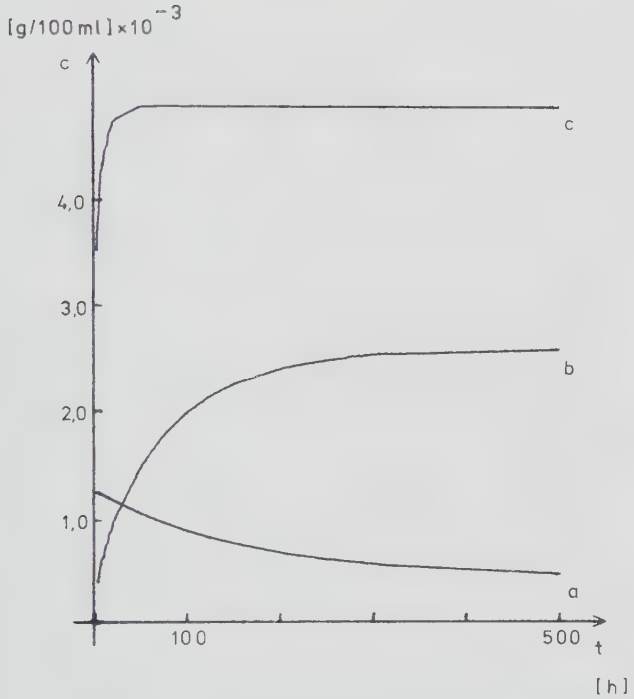


Abb. 24: Verlauf der Konzentrations/Zeit-Kurve

$k = 10,0$ $\lambda = 0,04\ h^{-1}$

η = const.

a) $D = 0,0002\ cm^2/h$ $\mu = 0,001\ h^{-1}$

b) $D = 0,002\ cm^2/h$ $\mu = 0,01\ h^{-1}$

c) $D = 0,02\ cm^2/h$ $\mu = 0,1\ h^{-1}$

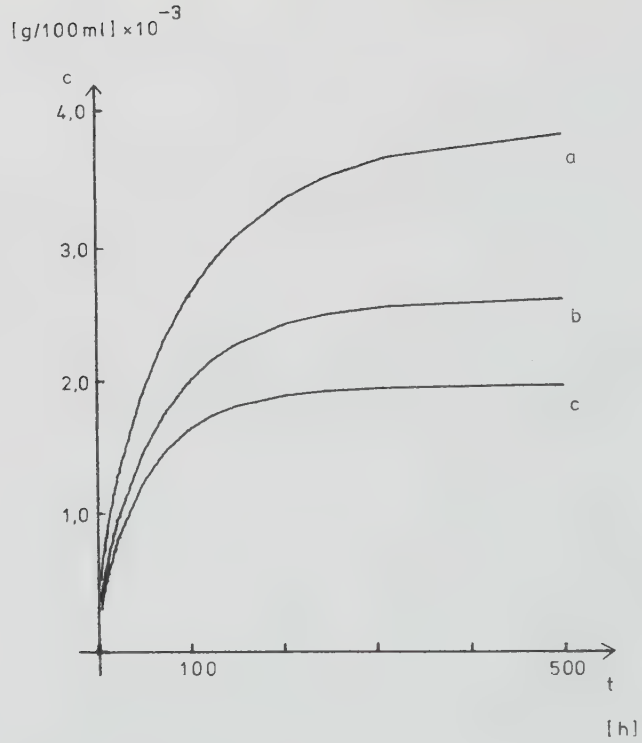


Abb. 25: Verlauf der Konzentrations/Zeit-Kurve

$k = 10,0$ $\mu = 0,01\ h^{-1}$

ξ = const.

a) $D = 0,001\ cm^2/h$ $\lambda = 0,015\ h^{-1}$

b) $D = 0,002\ cm^2/h$ $\lambda = 0,04\ h^{-1}$

c) $D = 0,003\ cm^2/h$ $\lambda = 0,065\ h^{-1}$

D und λ sind in ihrer Wirkung auf den Kurvenverlauf entgegengerichtet. Ein großes λ kann durch ein entsprechend größeres D und μ in seiner Wirkung abgeschwächt oder aufgehoben werden. Welcher Parameter dabei den größeren Einfluß ausübt, läßt sich kaum sagen, da die Auswirkung auf den Endzustand der Diffusion das Geschehen kompliziert. Sicher ist, daß der einzelne Parameter eine je nach seinem Wert schwankende Wirkung auf die anderen Parameter hat.

Da in ξ, η und R nicht die absoluten Werte der Parameter bestimmend sind, sondern nur die Verhältnisse der Werte, lassen sich die Parameter einzeln nur bestimmen, wenn man den Endzustand der Diffusion mit in die Berechnung einbezieht. Dies ist in der Gleichung durch Auflösung von m_t/m_∞ nach c_t/c_o geschehen.

Auch dann beträgt die Differenz zwischen den Konzentrationswerten für eine schnelle Adsorption und Desorption (das heißt μ/D wird groß) und dem Wert für eine unendlich schnelle Desorption nur wenige Prozente. Die Differenzen sind am größten, wenn R gleich eins ist. Das gleiche Verhalten zeigt die Funktion, wenn Adsorption und Desorption langsam (das heißt μ/D wird kleiner als eins) gegenüber der Diffusion verlaufen. Die Trennung von der nur durch den Diffusionskoeffizienten bestimmten Kurve wird für $\lambda > \mu$ besser.

Aufgrund dieser geringen Unterschiede in den Konzentrationswerten ist eine genaue numerische Bestimmung der Parameter D, k, λ, μ nur bei äußerst genauen Konzentrationswerten möglich.

Bei vorgegebenen Werten für die Parameter D, k, λ, μ wurden für verschiedene Zeiten Konzentrationswerte auf zwölf Ziffern genau berechnet. Die Ausgangsparameter wurden danach beliebig um bis zu 300 Prozent vom Ausgangswert verändert.

Mit diesen neuen geschätzten Parametern wurde die Suchstrategie gestartet, die durch Variation der Parameter die neu berechnete Konzentrations/Zeit-Kurve mit der Ausgangskurve zur

Deckung bringen soll. Die Anpassung der Konzentrationswerte erfolgte sehr genau mit einer mittleren relativen Abweichung von nur 0,013 Prozent. Dabei müssen jedoch noch Abweichungen von bis zu 15 Prozent für die Parameter in Kauf genommen werden. Dies liegt in der außerordentlichen Empfindlichkeit der als Gütekriterium für die Anpassung verwendeten Summe der absoluten Abweichungsquadrate. In der Nähe des Minimums bewirkt zum Beispiel die Änderung eines einzigen Parameters um 0,05 Prozent eine Änderung der Summe der Abweichungsquadrate um nahezu eine Zehnerpotenz.

In der praktischen Versuchsdurchführung ist eine Genauigkeit von 12 Stellen niemals zu erreichen. Man muß deshalb davon ausgehen, daß die Parameter mit einem größeren Fehler behaftet sind und die Meßfehler normal verteilt sind, so daß sich die Ungenauigkeiten gegenseitig kompensieren.

6.6. Ergebnisse der Diffusionsversuche

Die Auswertung der durchgeführten Diffusionsversuche erfolgte mit Hilfe des im Anhang abgedruckten FORTRAN - Rechenprogrammes auf einer Digital-Rechenanlage.

Aufgrund des benutzten mathematischen Modelles, der auftretenden Versuchsfehler und der begrenzten Rechengenauigkeit des Computers ist eine fehlerlose Anpassung der berechneten an die gemessenen Werte nicht möglich. Als Kriterium für die Güte der Anpassung wird von uns der mittlere relative Fehler angesehen, der folgendermaßen definiert ist:

$$S_f = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} \left(\frac{y_* - y_i}{y_*}\right)^2}{n}} \cdot 100 \qquad \{\%\}$$

S_f = mittlerer relativer Fehler {%}
y_i = gemessener Konzentrationswert
y_* = berechneter Konzentrationswert
n = Anzahl der Meßwerte

Die dargestellten Ergebnisse sind die besten unter den gegebenen Voraussetzungen erreichbaren Anpassungen.

In den folgenden Tabellen werden von den einzelnen Versuchen lediglich die Versuchsergebnisse zusammenfassend aufgeführt.

Als Beispiel der kompletten Versuchsprotokolle sollen die Tabellen 9 - 11 dienen.

DIFFUSION VON SALICYLSAEURE
AUS EUCERINUM ANHYDRICUM

PARAMETER AM MINIMUM:

DIFF.-KOEFF. CM**2/S	VERTEIL.-KOEFF	ADSORPTION 1/S	DESORPTION 1/S
0.6342640E-08	0.4516694E+01	0.1568977E-05	0.3067919E-05

ZEIT STD.	BER. WERTE G/100ML	GEM. WERTE G/100ML	DIFF.QUADR ABSOLUT	DIFFERENZ PROZENT
3.00	0.144125D-03	0.133612D-03	0.110526D-09	7.868
7.00	0.208034D-03	0.207083D-03	0.904366D-12	0.459
23.00	0.362835D-03	0.386148D-03	0.543497D-09	-6.037
30.00	0.413710D-03	0.407425D-03	0.395049D-10	1.543
49.00	0.530985D-03	0.525271D-03	0.326557D-10	1.088
71.00	0.645069D-03	0.609040D-03	0.129808D-08	5.916
97.00	0.762169D-03	0.754896D-03	0.529051D-10	0.964
142.00	0.935960D-03	0.945463D-03	0.903124D-10	-1.005
173.00	0.104071D-02	0.103892D-02	0.318174D-11	0.172
215.00	0.116837D-02	0.119258D-02	0.586217D-09	-2.030
239.50	0.123674D-02	0.120139D-02	0.124967D-08	2.942

MITTL. ABS. FEHLERQUADRATE: 0.364314E-09
MITTL. REL. ABWEICHUNGEN IN PROZENT : 2.729

DAS ERGEBNIS WURDE NACH 10 DAPODE-DURCHLAEUFEN ERREICHT.

mittlerer relativer Fehler:	3,590	%
Höhe der Salbenschicht:	0,385	cm
Höhe der Wasserschicht:	10,210	cm
Volumen der Wasserphase:	50,115	ml
Anfangskonzentration in der Salbe:	0,20	g/100ml

Tabelle 9:
Wertetabelle für die Diffusion von Salicylsäure aus Eucerinum anhydricum

DIFFUSION VON PHENAZON
AUS C 18/22, 1:2

PARAMETER AM MINIMUM:

DIFF.-KOEFF. CM**2/S	VERTEIL-KOEFF	ADSORPTION 1/S	DESORPTION 1/S
0.1218071E-07	0.1487181E+03	0.3357845E-09	0.5488183E-09

ZEIT STD.	BER. WERTE G/100ML	GEM. WERTE G/100ML	DIFF.QUADR ABSOLUT	DIFFERENZ PROZENT
24.00	0.309546D-03	0.322317D-03	0.163103D-09	-3 962
55.00	0.401373D-03	0.403854D-03	0.615269D-11	-0.614
79.00	0.443112D-03	0 439682D-03	0.117635D-10	0 780
144.00	0.511416D-03	0.520172D-03	0.766574D-10	-1 683
169.00	0.529022D-03	0.528424D-03	0.358680D-12	0 113
223.00	0.558555D-03	0.551877D-03	0.446041D-10	1 210
246.00	0.568671D-03	0.555551D-03	0 1721350-09	2 362
336.00	0.599442D-03	0.572284D-03	0.737573D-09	4 746
481.00	0.631931D-03	0.676610D-03	0.199616D-08	-6.603

MITTL. ABS. FEHLERQUADRATE: 0.356501E-09
MITTL. REL. ABWEICHUNGEN IN PROZENT : 2.453

DAS ERGEBNIS WURDE NACH 6 DAPODE-DURCHLAEUFEN ERREICHT.

mittlerer relativer Fehler:	3,303 %
Höhe der Salbenschicht:	0,385 cm
Höhe der Wasserschicht:	10,210 cm
Volumen der Wasserphase:	50,115 ml
Anfangskonzentration in der Salbe:	0,20 g/100ml

Tabelle 10:
Wertetabelle für die Diffusion von Phenazon aus dem Gemisch Octadecan/Docosan 1 : 2

DIFFUSION VON PHENAZON
AUS VASELINE, TYP 1

PARAMETER AM MINIMUM:

DIFF.-KOEFF. CM**2/S	VERTEIL.-KOEFF	ADSORPTION 1/S	DESORPTION 1/S
0.1265052E-08	0.7109490E+00	0.8978841E-08	0.1197624E-07

ZEIT STD.	BER. WERTE G/100ML	GEM. WERTE G/100ML	DIFF.QUADR ABSOLUT	DIFFERENZ PROZENT
7.00	0.385494D-03	0.391677D-03	0.382299D-10	-1.579
27.00	0.453929D-03	0.455586D-03	0.274628D-11	-0.364
51.00	0.506024D-03	0.498399D-03	0.581480D-10	1.530
75.00	0.546634D-03	0.534531D-03	0.146499D-09	2.264
104.00	0.587712D-03	0.574015D-03	0.187605D-09	2.386
143.00	0.634672D-03	0.632475D-03	0.482851D-11	0.347
170.00	0.663478D-03	0.656831D-03	0.441867D-10	1.012
195.00	0.688140D-03	0.672996D-03	0.229325D-09	2.250
221.00	0.712170D-03	0.696503D-03	0.245454D-09	2.249
247.00	0.734811D-03	0.751917D-03	0.292610D-09	-2.275
275.00	0.757899D-03	0.759150D-03	0.156523D-11	-0.165
319.00	0.791905D-03	0.805509D-03	0.185059D-09	-1.689
384.00	0.838095D-03	0.851020D-03	0.167037D-09	-1.519

MITTL. ABS. FEHLERQUADRATE: 0.123330E-09
MITTL. REL. ABWEICHUNGEN IN PROZENT : 1.510

DAS ERGEBNIS WURDE NACH 10 DAPODE-DURCHLAEUFEN ERREICHT.

mittlerer relativer Fehler:	1,680 %
Höhe der Salbenschicht:	0,385 cm
Höhe der Wasserschicht:	10,210 cm
Volumen der Wasserphase:	50,115 ml
Anfangskonzentration in der Salbe:	0,20 g/100ml

Tabelle 11:
Wertetabelle für die Diffusion von Phenazon aus Vaseline, Typ 1

Salbengrundlage: Plastibase

Arzneistoff	Diffusionskoeffizient [cm^2/sec]	Verteilungskoeffizient	Adsorptionskonstante [1/sec]	Desorptionskonstante [1/sec]	R	mittl. relativer Fehler [%]
Nipasol	$0{,}53083 \cdot 10^{-7}$	1,055	$0{,}59333 \cdot 10^{-4}$	$0{,}21561 \cdot 10^{-2}$	0,0275	16,58
Phenazon	$0{,}11835 \cdot 10^{-6}$	10,375	$0{,}23559 \cdot 10^{-7}$	$0{,}23550 \cdot 10^{-4}$	0,0010	1,75
Anaesthesin	$0{,}41333 \cdot 10^{-6}$	11,670	$0{,}46361 \cdot 10^{-9}$	$0{,}28722 \cdot 10^{-4}$	$0{,}16 \cdot 10^{-4}$	3,24
Phenacetin	$0{,}78308 \cdot 10^{-8}$	11,913	$0{,}98757 \cdot 10^{-8}$	$0{,}37273 \cdot 10^{-5}$	0,0026	4,49
Salicylsäure	$0{,}34820 \cdot 10^{-6}$	15,039	$0{,}21698 \cdot 10^{-5}$	$0{,}35779 \cdot 10^{-5}$	0,6065	4,40

Tabelle 12: Freigabeparameter für die Diffusion von Arzneistoffen aus Plastibase

Arzneistoff	Salbengrundlage: Diffusionskoeffizient [cm^2/sec]	Verteilungskoeffizient	Eucerinum anhydricum: Adsorptionskonstante [1/sec]	Desorptionskonstante [1/sec]	R	mittl. relativer Fehler [%]
Nipasol	$0{,}32386 \cdot 10^{-7}$	12,441	$0{,}20981 \cdot 10^{-6}$	$0{,}88242 \cdot 10^{-7}$	2,3776	11,74
Phenazon	$0{,}19774 \cdot 10^{-6}$	5,141	$0{,}19544 \cdot 10^{-5}$	$0{,}40772 \cdot 10^{-6}$	4,7934	2,87
Anaesthesin	$0{,}70430 \cdot 10^{-6}$	5,099	$0{,}34365 \cdot 10^{-5}$	$0{,}89525 \cdot 10^{-6}$	3,8386	3,82
Phenacetin	$0{,}14881 \cdot 10^{-8}$	21,244	$0{,}20724 \cdot 10^{-7}$	$0{,}39586 \cdot 10^{-6}$	0,0524	8,05
Salicylsäure	$0{,}63426 \cdot 10^{-8}$	4,516	$0{,}15689 \cdot 10^{-5}$	$0{,}30679 \cdot 10^{-5}$	0,5114	3,59

Tabelle 13: Freigabeparameter für die Diffusion von Arzneistoffen aus Eucerinum anhydricum

Arzneistoff: Phenazon

Salbengrundlage	Diffusionskoeffizient [cm^2/sec]	Verteilungskoeffizient	Adsorptionskonstante [1/sec]	Desorptionskonstante [1/sec]	R	mittl. relativer Fehler [%]
Plastibase	$0{,}11835 \cdot 10^{-6}$	10,375	$0{,}23559 \cdot 10^{-7}$	$0{,}23550 \cdot 10^{-4}$	0,0010	1,75
Eucerin. anhydr.	$0{,}19774 \cdot 10^{-6}$	5,141	$0{,}19544 \cdot 10^{-5}$	$0{,}40772 \cdot 10^{-6}$	4,793	2,87
Vaseline, Typ 1	$0{,}12650 \cdot 10^{-8}$	0,711	$0{,}89788 \cdot 10^{-8}$	$0{,}11976 \cdot 10^{-7}$	0,749	1,68
Vaseline, Typ 2	$0{,}38833 \cdot 10^{-7}$	3,560	$0{,}13347 \cdot 10^{-6}$	$0{,}22751 \cdot 10^{-7}$	5,867	7,15
Vaseline, Typ 3	$0{,}16271 \cdot 10^{-7}$	6,741	$0{,}62794 \cdot 10^{-7}$	$0{,}21773 \cdot 10^{-7}$	2,884	3,83
C 18/22, 1 : 2	$0{,}12180 \cdot 10^{-7}$	148,7	$0{,}33578 \cdot 10^{-9}$	$0{,}54882 \cdot 10^{-9}$	0,612	3,30
C 18/22, 1 : 1	$0{,}33997 \cdot 10^{-7}$	32,24	$0{,}10559 \cdot 10^{-9}$	$0{,}49109 \cdot 10^{-9}$	0,215	8,86

Tabelle 14: Freigabeparameter für die Diffusion von Phenazon aus verschiedenen Salbengrundlagen

7. Auswertung

7.1. Korrelationsanalyse

Als Maß für die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhanges zwischen zwei Variablen dient der Produktmoment-Korrelationskoeffizient r. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ist r gleich +1 oder -1, dann besteht eine Korrelation zwischen den Variablen. Alle Werte der Variablen liegen genau auf einer Geraden. Je mehr sich r Null nähert, um so weiter liegen die Werte der Variablen von einer gedachten, berechneten Geraden entfernt, die den Zusammenhang der Werte der beiden Variablen beschreibt. Das Vorzeichen von r gibt die Richtung der Abhängigkeit der Parameter an. Ein positives Vorzeichen bedeutet: Mit wachsendem x nimmt auch y zu.
Ein negatives r dagegen drückt aus, daß mit steigendem x der Wert y abnimmt und umgekehrt.

Der Korrelationskoeffizient kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{+\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2}}$$

x_i = i-ter Wert der Variablen x
y_i = i-ter Wert des Parameters y
r = Korrelationskoeffizient

Die Entscheidung, ob ein Zusammenhang zwischen zwei Variablen besteht, läßt sich mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten treffen. Der Test auf Signifikanz gegen Null erfolgt nach R.A. Fisher [39] anhand der t-Verteilung. Für eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit und bei bekannten Freiheitsgraden für eine Stichprobe der Werte der Variablen können die Korrelationskoeffizienten, für die die Nullhypothese gerade noch aufrechterhalten werden kann, Tabellen [4o] entnommen werden. Übersteigt der berechnete Korrelationskoeffizient in seinem absoluten Betrag den tabellierten, dann darf von einem signifikanten Zusammenhang gesprochen werden. Je nach der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit unterscheidet man signifikante (5 % Irrtumswahrscheinlichkeit) und hochsignifikante (1 % Irrtumswahrscheinlichkeit) Zusammenhänge.

Ergibt die Untersuchung eine statistische Abhängigkeit zwischen den Variablen, so ist außerdemnoch zu bedenken, ob der gefundene Zusammenhang sinnvoll ist. Eine kausale Abhängigkeit der Parameter kann dabei trivial sein oder aber erst durch weitergehende Untersuchungen festgestellt werden.

Die Werte für die einzelnen Parameter sind in unseren Versuchen aufgrund der Versuchsbedingungen mit einem Fehler behaftet. Man muß davon ausgehen, daß die Fehler normal verteilt sind.
Da bei der Korrelationsanalyse beide Variablen diesen normal verteilten Fehler aufweisen, muß die Prüfgröße, das heißt der Korrelationskoeffizient, für den die Nullhypothese noch gilt, den Tabellen für eine bivariate Grundgesamtheit entnommen werden. Der Freiheitsgrad errechnet sich dann als Anzahl der Meßwerte, die für die Korrelation zur Verfügung stehen (entsprechend der Anzahl Meßwertpaare x_i, y_i), vermindert um 2.

$$FG = n - 2$$

Für eine mathematisch sinnvolle Berechnung müssen also mindestens drei Wertepaare vorhanden sein. Die Aussagekraft der Korrelationskoeffizienten ist um so größer, je höher die Freiheitsgrade sind. Dies ergibt sich daraus, daß bei Berücksichtigung nur weniger Fälle leicht zufällige Korrelationen gefunden werden können, die den wahren Verhältnissen nicht entsprechen und bei Prüfung einer größeren Grundgesamtheit wieder verschwinden.

Die Prüfgrößen der folgenden Tabelle wurden den "Scientific Tables" von Geigy [4o] entnommen.

Freiheitsgrade [FG]	Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %	1 %
3	0,8783	0,9587
5	0,7545	0,8745
6	0,7067	0,8343
11	0,5529	0,6835

Tabelle 15:

Zufallshöchstwerte der Korrelationskoeffizienten r für verschiedene Freiheitsgrade bei vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten und bivariater Grundgesamtheit

7.2. Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Mit den vorliegenden Meßdaten wurde eine Korrelationsanalyse erstellt. Dabei wurde, wie es der Fragestellung dieser Arbeit entspricht, der Zusammenhang zwischen den Freigabeparametern einer Substanz und den Parametern der Salbengrundlage untersucht.

Es wurden die Freigabeparameter Diffusionskoeffizient, Verteilungskoeffizient des Wirkstoffes zwischen Grundlage und Wasser, Adsorptions-, Desorptionskonstante und Parameter R mit den Parametern der Grundlagen Tropfpunkt, Erstarrungspunkt, flüssiger Anteil der Salbengrundlage in Prozent und mittlere Länge der Kristalle der Grundlage korreliert. Die Parameter wurden in jeder möglichen Kombination miteinander korreliert.

Versuchsweise wurden die Werte der Parameter transformiert nach $1/x$ und $\log_{10} x$ und erneut alle Kombinationen durchgerechnet.

Als Beispiel für einen Wirkstoff wurde die Versuchsserie mit Phenazon ausgewählt, weil hier die Freigabeparameter am genauesten bestimmt werden konnten.

Die Korrelationsanalyse führte zu Ergebnissen, die jedoch nicht zu verallgemeinern sind, da die Zahl der Freiheitsgrade zu gering ist, um eindeutige Zusammenhänge zu erhalten.

Innerhalb der Freigabeparameter korrelieren der Diffusionskoeffizient mit der Adsorptionskonstanten und der reziproke Wert des Diffusionskoeffizienten mit den reziproken Wert des Verteilungskoeffizienten zwischen Salbengrundlage und Wasser. Die reziproken Werte der Desorptionskonstanten korrelieren hochsignifikant mit dem Parameter R und signifikant mit den reziproken Werten der Adsorptionskonstanten.

Tabelle 16, 17:

Korrelation zwischen Freigabe- und Grundlagenparametern:

Bedeutung der Variablen x

x_1: Diffusionskoeffizient
x_2: Verteilungskoeffizient zwischen Grundlage und Wasser
x_3: Adsorptionsgeschwindigkeitskonstante
x_4: Desorptionsgeschwindigkeitskonstante
x_5: Parameter R
x_6: Tropfpunkt
x_7: Erstarrungspunkt
x_8: flüssiger Anteil in der Grundlage
x_9: mittlere Länge der Kristalle

* höchstes Signifikanzniveau aller durchgeführten Transformationen

Korrelationskoeffizienten zwischen Freigabe- und Grundlagenparametern

	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9
x_1			0,8406*						
x_2								-0,7762	
x_3									
x_4						0,9216	0,8080		
x_5				0,9998*					
x_6					0,9183*		0,9342		
x_7				-0,7718	0,8020*	-0,9586			
x_8		0,9778*	-0,8404*	-0,9924*					
x_9				0,9998*		0,9087*			
	$1/x_1$	$1/x_2$	$1/x_3$	$1/x_4$	$1/x_5$	$1/x_6$	$1/x_7$	$1/x_8$	$1/x_9$

Tabelle 16

Korrelationskoeffizienten zwischen Freigabe- und Grundlagenparametern

	$1/x_1$	$1/x_2$	$1/x_3$	$1/x_4$	$1/x_5$	$1/x_6$	$1/x_7$	$1/x_8$	$1/x_9$
$1/x_1$		0,9201*							
$1/x_2$									
$1/x_3$				0,8827*		0,7738*	0,8549*		
$1/x_4$						0,8416	0,8946	0,8560	
$1/x_5$									1,000*
$1/x_6$							0,9238		
$1/x_7$									
$1/x_8$									
$1/x_9$									

Tabelle 17

Die Parameter der Salbengrundlage zeigen untereinander ebenfalls Abhängigkeiten.

Der Tropfpunkt korreliert mit dem Erstarrungspunkt und mit dem reziproken Wert der mittleren Länge der Kristalle.

Zwischen den Freigabe- und den Strukturparametern bestehen folgende Korrelationen:
Ein linearer Zusammenhang konnte zwischen der Desorptionskonstanten und dem Tropf- und Erstarrungspunkt nachgewiesen werden. Schwächer ist die Korrelation des reziproken Wertes der Adsorptionskonstanten zum Tropf- und Erstarrungspunkt.

Mit dem flüssigen Anteil der Salbengrundlagen korrelieren die reziproken Werte der Adsorptions- und Desorptionskonstanten und des Verteilungskoeffizienten zwischen Grundlage und Wasser.

Die mittlere Länge der Kristalle innerhalb der Salbengrundlage korreliert mit der reziproken Desorptionskonstanten.

Hochsignifikant ist der Zusammenhang der reziproken Werte der Kristallänge mit den reziproken Werten des Parameters R.

Weitergehende Korrelationsanalysen erscheinen nicht sinnvoll, da die Freigabeparameter nicht mit der notwendigen Genauigkeit bestimmt werden können.

8. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Die Freisetzunggeschwindigkeit eines Wirkstoffes aus einer Salbe wird bestimmt vom Diffusionsverhalten des Wirkstoffes in der Grundlage und seiner Affinität zum aufnehmenden Medium, der Haut. Die Abgabegeschwindigkeit hängt in erster Linie von der Beschaffenheit der Salbengrundlage ab. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Grundlagen lassen sich durch die Viskosität, das Kristallbild, das Schmelzverhalten und weitere Parameter beschreiben. Insbesondere wurden in dieser Arbeit Kennzahlen für die Tertiärstruktur der Salben untersucht:

a) In verschiedenen Salbengrundlagen wurden die Bereiche der häufigsten Kristallängen polarisationsmikroskopisch bestimmt. Die Ermittlung des fest/flüssig-Verhältnisses in der Grundlage gelang durch Messen der Kernresonanz der Protonen des flüssigen Anteils. Hierbei wurden die Resonanzsignale der unverdünnten Salbengrundlagen bei zwei verschiedenen Temperaturen aufgezeichnet. Eine Meßtemperatur lag unterhalb des Schmelzpunktes der Grundlagen, die andere oberhalb. Ein Resonanzsignal, das als scharfer Peak auswertbar war, war unter den gegebenen Verhältnissen nur von den im flüssigen Zustand vorliegenden Protonen zu erhalten. Dadurch war es möglich, die Signale der Methylenprotonen der Paraffinkohlenwasserstoffketten dem kristallinen oder flüssigen Aggregatzustand zuzuordnen. Dabei dient die Fläche unter der Resonanzkurve als Maß für die Anzahl der resonanzgebenden Protonen.

   Setzt man die Flächen der bei den beiden Meßtemperaturen aufgenommenen Resonanzkurven der Methylenprotonen ins Verhältnis, so erhält man den flüssigen Anteil an den insgesamt vorhandenen Protonen bei der Meßtemperatur.

   Durch Umrechnung kann daraus auf den tatsächlich vorhandenen Anteil an flüssigen Bestandteilen der Salbengrundlage geschlossen werden.

Die Bestimmung liefert gut reproduzierbare Ergebnisse.

Wir erhielten folgende Ergebnisse:
Die Salbengrundlage Plastibase weist keine Kristalle auf, dementsprechend ist die Tertiärstruktur der festen Phase nicht ausgebildet. Der flüssige Anteil an der gesamten Struktur der Grundlage beträgt 100 Prozent. Die Festigkeit des Plastibase läßt sich durch amorph vorliegendes Polyäthylen erklären.

Bei allen anderen Grundlagen, die von uns untersucht wurden, liegt der flüssige Anteil zwischen 85 und 95 Prozent. Die Abstufungen sind nur gering, so daß wir auf n-Paraffinmischungen zurückgreifen mußten, um bestimmte Verhältnisse zwischen fester und flüssiger Phase einstellen zu können. Durch Mischung zweier n-Paraffine konnten so die flüssigen Anteile beliebig variiert werden. Die Kristalllänge lag bei diesen Paraffinmischungen zwischen 15 und 150 µm, während sie bei den natürlich gewonnenen Kohlenwasserstoffgrundlagen des Handels zwischen 10 und 80 µm lag.

b) Weiter wurde die Freigabe verschiedener Arzneistoffe aus Kohlenwasserstoffgrundlagen untersucht. Dies geschah in einem "in vitro"-System, das die Bestimmung der Konzentration eines gelösten Arzneistoffes gestattet, ohne daß die Diffusion gestört wird. Ein mathematisches Modell, das die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten eines gelösten Wirkstoffes, seines Verteilungskoeffizienten zwischen Grundlage und Akzeptorphase und der Adsorptions- und Desorptionsgeschwindigkeitskonstanten gestattet, wurde zur Auswertung der Diffusionsversuche verwendet. Die Weiterentwicklung des von Rudolff benutzten mathematischen Ansatzes führt zu folgender Gleichung, die zur Auswertung unserer Versuche benutzt wurde:

$$c_t = \frac{c_o \; l \; \alpha}{(\alpha + 1)\, a} \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(1+\alpha)\, e^{p_n t}}{1+\left(1+\frac{\lambda\,\mu}{(p_n+\mu)^2}\right)\left(\frac{lk}{2a}+\frac{p_n}{2DJ_n^2}+\frac{p_n^2\, la}{2D^2 J_n^2 k}\right)}\right)$$

mit

$$\alpha = \frac{a}{\left(\frac{\lambda}{\mu} + 1\right) kl}$$

und p_n als Funktionswerten der Hilfsgleichungen

$$\frac{a\, p_n}{D\, k} = J_n \tan (J_n\, l) \; ; \quad J_n^2 = -\frac{p_n}{D}\,\frac{p_n + \lambda + \mu}{p_n + \mu}$$

Prinzipiell ist es möglich, durch Anfitten der berechneten Werte an die gemessenen alle Parameter genau zu ermitteln. Mathematisch sind die Parameter trennbar. Eine exakte Bestimmung von D, k, λ und μ gelingt auch bei schlecht geschätzten Startwerten für die Parameter mit Konzentrationswerten, die zuvor nach der Formel nach Crank bei vorgegebenen Parametern berechnet wurden. Der Einfluß des Endzustandes der Diffusion auf die Parameter ist jedoch stärker als der Einfluß der Meßwerte zu Beginn des Versuches. Die Fit-Routine bevorzugt den Endzustand der Diffusion, so daß der Angleich der berechneten Werte an die gemessenen zu kleinen Versuchszeiten nicht mit der gleichen Genauigkeit wie bei den großen Versuchszeiten erfolgt. Dadurch ergeben sich in einigen Fällen starke systematische Abweichungen bei den berechneten Werten für die kleinen Versuchszeiten. Diese Abweichungen sind durch bloße Änderung eines Parameters nicht zu beheben, da jeder einzelne Parameter auch auf den Endzustand der Diffusion einwirkt.

Als Kriterium für die Güte der Anpassung wurde die Summe der Abweichungsquadrate zwischen berechneten und gemessenen Werten verwendet. Dabei bewirkt in der Nähe des Minimums eine Änderung eines Geschwindigkeitsparameters um

0,1 Prozent eine Änderung in der Summe der Abweichungsquadrate um den Faktor 10. Der Kurvenverlauf ist also sehr empfindlich gegen Variation der Parameter.

Die Summe der Abweichungsquadrate wichtet die Meßwerte nicht. So machen sich auch von daher Fehler bei niedrigen Konzentrationen stärker bemerkbar. Dies kann in Kauf genommen werden, da ebenso der Meßfehler bei der Bestimmung der Konzentration bei niedrigen Werten zunimmt.

Die absoluten Größen der Freigabeparameter sind unter den gegebenen Umständen als genau anzusehen. Das schließt nicht aus, daß es in dem einen oder anderen Fall möglich wäre, dasselbe Ergebnis mit anderen Werten für die Parameter zu erreichen. Durch das Ineinandergreifen aller Parameter und den Synergismus einiger Variablen ist es bei der vorhandenen begrenzten Anzahl von Meßwerten, die zudem mit einem unvermeidlichen Versuchsfehler behaftet sind, nicht sicher, ob die Parameter eindeutig sind. So ist es denkbar, daß selbst bei sehr kleinen Diffusionskoeffizienten eine schnelle Freigabe erfolgt, weil die Desorption rasch verläuft. Das gleiche Ergebnis im Rahmen der Meßungenauigkeiten erhält man bei großem Diffusionskoeffizienten und kleiner Desorptionsgeschwindigkeit. Eine Korrelationsanalyse kann aus diesem Grunde nur grobe Zusammenhänge aufdecken, die weitergehende Interpretationen nicht zulassen.

Für die Freigabeparameter erhielten wir folgende Ergebnisse:
Die größten Diffuisionskoeffizienten ergaben sich bei den n-Paraffinmischungen mit hohem flüssigem Anteil. Diese Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, daß der Schmelzpunkt der Grundlagen, die versuchsbedingt einen hohen Anteil an niedrigschmelzender Paraffinkomponente enthielten, in der Nähe der Versuchstemperatur lag, so daß die Diffusion der Wirkstoffe nicht mehr in einer Salbengrundlage, sondern in einer Schmelze stattfand.

Die Diffusionskoeffizienten für Phenazon in den Grundlagen des Handels schwanken zwischen $0{,}118 \cdot 10^{-6}$ cm²/sec für die Grundlage Plastibase, die damit die schnellste Freigabe des Wirkstoffes aller Grundlagen des Handels zeigt, und $0{,}126 \cdot 10^{-8}$ cm²/sec für die Freigabe aus Vaseline. Die Unterschiede im Diffusionskoeffizienten für die Freigabe aus den verschiedenen Vaselinequalitäte sind nur gering. Die Freisetzung aus Eucerinum anhydricum erfolgt schneller als aus den reinen Vaselinen, aber immer noch sehr viel langsamer als aus Plastibase.

Für die Werte, welche die Adsorptions- und die Desorptionsgeschwindigkeitskonstante annehmen, läßt sich aufgrund der durchgeführten Versuche größenordnungsmäßig sagen, daß beide Parameter bis zu vier Zehnerpotenzen über oder unter dem Wert des Diffusionskoeffizienten in der Grundlage liegen. Damit ist ein Einfluß der Adsorption auf die Freigabe sicher vorhanden.

Die Beziehungen der Geschwindigkeitsparameter untereinander sind ausgeprägt. Signifikant korrelieren Difusionskoeffizient , Adsorptions- und Desorptionskonstante und Verteilungskoeffizient zwischen Grundlage und Wasser miteinander. Dies war schon aufgrund des mathematischen Zusammenhangs der Parameter zu erwarten.

c) Die Ergebnisse der Diffusionsversuche wurden mit Hilfe einer Korrelationsanalyse auf ihre Abhängigkeit von den physikalischen Kennzahlen der Salbengrundlagen überprüft.

Dabei ergab sich ein starker Zusammenhang zwischen den Kennzahlen der Tertiärstruktur der Salbengrundlagen und den Parametern des Diffusionsgeschehens, die die Geschwindigkeit der Wirkstofffreigabe beeinflussen.

Interessant ist der Zusammenhang zwischen der mittleren Länge der Kristalle in der Grundlage und den anderen Parametern. Die mittlere Länge der Kristalle stellt das arithmetische Mittel der Spannweite der Länge dar, in dem sich die meisten Kristalle befinden. Dieser Parameter

steht in engem Zusammenhang mit der tatsächlichen inneren Oberfläche in der Salbe und ist ein Maß für die Größe der Grenzfläche fest/flüssig. Eine Korrelation ergibt sich mit dem Tropfpunkt, einem Parameter, den auch Heerklotz als Charakteristikum der "inneren Struktur" der Salbe bezeichnet.

Ebenso wie Tropfpunkt und Erstarrungspunkt mit Adsorptions- und Desorptionskonstante korrelieren, findet man eine Abhängigkeit der reziproken Werte der Desorptionskonstanten von der mittleren Länge der Kristalle.
Je größer die Oberfläche ist, desto kleiner wird die Desorptionskonstante. Es erfolgt demnach eine starke Immobilisierung des Wirkstoffes.
Aufgrund dieser Abhängigkeit läßt sich bei Berücksichtigung der Adsorptionskonstanten berechnen, wieviel Wirkstoff durch Adsorption dem Diffusionsprozeß entzogen wird. Die Korrelation zwischen dem Parameter R und der mittleren Länge der Kristalle erlaubt es, hierüber direkt Aussagen zu machen.
Der Parameter R gibt im Gleichgewichtszustand der Diffusion das Verhältnis zwischen adsorbiertem und frei gelöstem Wirkstoff an. Die Abhängigkeit des Parameters R von der Kristallänge geht dahin, daß kleine Kristalle das Verhältnis zwischen adsorbiertem und freiem Wirkstoff zugunsten des freien Stoffes verschieben. Große Kristalle bilden eine große Einflußsphäre für den gelösten Stoff, da sie eine starke Bindung der flüssigen Anteile der Salbengrundlage in ihrer Umgebung bewirken. In dieser gebundenen Phase der flüssigen Salbenbestandteile ist der Wirkstoff dann immobilisiert. Kleine Kristalle besitzen keine große Hülle immobilisierter flüssiger Salbenphase, so daß sich in ihr auch weniger Wirkstoff befindet.

Der flüssige Anteil der Salbengrundlagen ist ein weiterer wichtiger Parameter für die Freigabe aus Salben. In der Korrelationsanalyse konnten Zusammenhänge mit dem Verteilungskoeffizienten, der Adsorptions- und der Desorptionsgeschwindigkeitskonstanten nachgewiesen werden. Je weniger

flüssige Paraffinkohlenwasserstoffe in den Salbengrundlagen vorhanden sind, desto größer ist die Adsorptionsgeschwindigkeitskonstante. Die Arzneistoffmoleküle werden schneller immobilisiert, da die Diffusionsstrecken, die sie im Vehikel zurücklegen müssen, um an die adsorbierenden Strukturen zu gelangen, kürzer sind. Aus dem mathematischen Zusammenhang und der Korrelationsanalyse ergibt sich, daß die Desorptionskonstante dann ebenfalls steigen muß. Welcher der beiden Parameter die Freigabe stärker beeinflußt, läßt sich nicht sagen. Es kann jeder der beiden Parameter geschwindigkeitsbestimmend sein, oder die Freigabe wird sogar nur vom Diffusionskoeffizienten gesteuert. Aufgrund der Korrelationsanalyse läßt sich hier keine Gesetzmäßigkeit ableiten. Eine Korrelation des flüssigen Anteils zum Diffusionskoeffizienten oder zum Parameter R besteht nicht. Der Verteilungskoeffizient zwischen Salbengrundlage und Wasser läßt sich jedoch über den flüssigen Anteil beeinflussen. Ein hoher flüssiger Anteil bewirkt einen niedrigen Verteilungskoeffizienten, so daß die Konzentration des Wirkstoffes im Wasser groß ist.

Die Schlußfolgerung aus den dargestellten Ergebnissen ist: Soll der Wirkstoff aus einer Salbe möglichst rasch freigegeben werden, dann ist eine Salbengrundlage mit einer geringen Tertiärstruktur der festen Phase zu wählen, das heißt eine Grundlage mit wenigen kristallinen Bezirken.

Als schnelles Untersuchungsverfahren zur Abschätzung der Tertiärstruktur ist die Bestimmung des Tropfpunktes geeignet. Ein niedriger Tropfpunkt kennzeichnet dabei gute Freigabeeigenschaften einer Grundlage.

In weiterführenden Arbeiten sollte die Frage geklärt werden, wie sich die Tertiärstruktur auf den Diffusionsweg in der Grundlage auswirkt, und welche Arzneistoffkonzentration in der Salbe tatsächlich herrscht. Es scheint eine Verminderung des Volumens der Salbe um den festen Anteil sinnvoll,

wenn man davon ausgeht, daß sich der Wirkstoff nur in der flüssigen Phase löst. Die Wirkstoffkonzentration wäre danach in der Salbe erhöht.

Vorrangig ist eine Prüfung auf Signifikanz der Freigabeparameter durchzuführen, um eine Überbestimmung des mathematischen Modells auszuschließen.

9. Anhang

9.1. FORTRAN - Rechenprogramme

```
C       ******** HAUPTPROGRAMM CRANK **********
C       AUFRUF "DAPCD1"
C       PROGRAM-NAME: KRAN1.FOR
C       A = LAENGE SALBENPHASE
C       B = LAENGE WASSERPHASE
      REAL*8 P(5),FEI(20),TCL(5),T(20),W(20),S,EX,WGEM(20)
      REAL*4 GRUND(40),SUBST(40)
      INTEGER*2 VN
      COMMON/BLOCK1/A,B,IANZ,ETA(120)/BLOCK2/W,T
      COMMON/BLOCK3/ADS,DES,D1,V,C0,IS,YL(2)
      EXTERNAL CRANK,CRANKC
      DO 1000 IA=1,5
      TCL(IA)=0.D0
      P(IA)=0.D0
1000  CONTINUE
      DO 2000 IA=1,20
      T(IA)=0.D0
      W(IA)=0.D0
      WGEM(IA)=0.D0
      FEI(IA)=0.D0
2000  CONTINUE
      IER=0
C       MESSWERTE EINLESEN
      WRITE (7,13)
13    FORMAT (' WELCHE GRUNDLAGE',/,' WELCHE SUBSTANZ ?')
      READ (5,14) GRUND
      READ (5,14) SUBST
14    FORMAT (40A1)
      WRITE (7,30)
30    FORMAT ('$WELCHE DATEI:')
      CALL ASSIGN (2, ,-8,'RDO')
      READ (2,500) EXT,A,B,C0,VN,WV,IANZ
500   FORMAT (4F7.2,I5,F7.2,I3)
      DO 11 IA=1,IANZ
      READ (2,20) EX,T(IA)
      EX=EX/EXT
      W(IA)=EX*((((1-IA)*WV/IANZ)+50.115)/50.115)
      WGEM(IA)=W(IA)
11    CONTINUE
```

```
C       ANFANGSWERTE FUER DAPCD1
        DO 12 I=1,4
        READ (2,20) P(I)
12      CONTINUE
20      FORMAT (2D15.5)
        M=2000
        WRITE (7,6) VN
6       FORMAT (2I4)
        TOL(1)=0.1
        TOL(2)=0.05
        TOL(3)=0.05
        TOL(4)=0.05
C       AUFRUF DAPCD1
        CALL CLOSE (2)
        CALL DAPCD1 (20,4,IANZ,1.D-32,T,WGEM,P,TOL,S,M,IER)
        IF (IER.NE.0) WRITE (6,3003) IER
3003    FORMAT ('      ACHTUNG: FEHLER NR.:',I3,' IM PROGRAMM')
        WRITE (7,6) IER,M
        DIFF2=0.
        DIFF5=0.
        D1=P(1)
        V=P(2)
        ADS=P(3)
        DES=P(4)
        WRITE (6,2900) SUBST,GRUND
2900    FORMAT (' DIFFUSION VON  ',40A1,/' AUS             ',40A1)
        WRITE (6,3000)
3000    FORMAT (//' PARAMETER AM MINIMUM:'//,
       1 ' DIFF.-KOEFF.  VERTEIL.-KOEFF   ADSORPTION      DESORPTION')
        WRITE (6,3010)
3010    FORMAT ('     CM**2/S                              1/S',
       1       '              1/S')
        WRITE (6,4000) D1/3600.,V,ADS/3600.,DES/3600.
4000    FORMAT (4E16.7/)
```

```
      DO 10 IA=1,120
      ETA(IA)=0.
10    CONTINUE
      WRITE (6,3100)
3100  FORMAT(' ZEIT  BER. WERTE  GEM. WERTE  DIFF.QUADR   DIFFERENZ')
      WRITE (6,3101)
3101  FORMAT (' STD. G/100ML       G/100ML     ABSOLUT   PROZENT')
      DO 25 IA=1,IANZ
      IS=0
      FEI(IA)=CRANK(T(IA))
      DIFF1=(FEI(IA)-WGEM(IA))**2
      DIFF2=DIFF1+DIFF2
      DIFF3=(FEI(IA)-WGEM(IA))/WGEM(IA)*100
      DIFF4=ABS(DIFF3)
      DIFF5=DIFF5+DIFF4
      WRITE (6,26) T(IA),FEI(IA),WGEM(IA),DIFF1,DIFF3
25    CONTINUE
      DIFF2=DIFF2/IANZ
      DIFF5=DIFF5/IANZ
      WRITE (6,27) DIFF2,DIFF5
26    FORMAT (F6.2,3D13.6,F9.3)
27    FORMAT (/'   MITTL.ABS. FEHLERQUADRATE:      ',E14.6,/
     1       '     MITTL.REL. ABWEICHUNGEN IN PROZENT :',F8.3)
      WRITE (6,3200) M
3200  FORMAT (//' DAS ERGEBNIS WURDE NACH',I3,' DAPODE-DURCHLAEUFEN',
     1       ' ERREICHT.')
      STOP
      END



      SUBROUTINE FCT (ME,N,P,RES)
C***      FUNKTION ZUM AUSRECHNEN DER WERTE NACH CRANK
C      AUFRUF AUS DAPOD1
      REAL*8 P(5),W(20),T(20),RES(20)
      COMMON/BLOCK1/A,B,IANZ,ETA(120)/BLOCK2/W,T
      COMMON/BLOCK3/ADS,DES,D1,V,C0,IS,YL(2)
      EXTERNAL CRANK,CRANK0
      D1=P(1)
      V=P(2)
      ADS=P(3)
      DES=P(4)
      DO 1 IA=1,120
      ETA(IA)=0.
1     CONTINUE
      DO 2 IA=1,ME
      IS=0
      RES(IA)=CRANK(T(IA))
2     CONTINUE
      RETURN
      END
```

```
C******** DEMONSTRATIONSPROGRAMM DER FUNKTION CRANK,
C         "THE MATHEMATICS OF DIFFUSION", SEITE 135,
C         SUCHE DER NULLSTELLEN DANN, WENN SIE
C         GEBRAUCHT WERDEN.
      REAL FUNCTION CRANK (TIME)
      REAL*8 W(20),T(20),TIME
      COMMON/BLOCK1/A,B,IANZ,ETA(120)/BLOCK2/W,T
      COMMON/BLOCK3/ADS,DES,D1,V,C0,IS,YL(2)
      EXTERNAL CRANKC
      SUM=0.
      U8=-1.E+10
      U2=(B/V)/(A*(ADS/DES+1))
100   IS=IS+1
      IF (IS.GT.120) GOTO 160
      IF (ETA(IS).EQ.0.) CALL ROOTS
      RK=-ETA(IS)/D1*(ETA(IS)+ADS+DES)/(ETA(IS)+DES)
      U3=1+ADS*DES/((ETA(IS)+DES)*(ETA(IS)+DES))
      U4=A/(2*B/V)+ETA(IS)/(2*D1*RK)+ETA(IS)*ETA(IS)
                                          *A*B/(2*D1*D1*RK*V)
      U5=(1+U2)*EXP(ETA(IS)*TIME)
      U7=U5/(1+(U3*U4))
      ALTSUM=U8
      U8=SUM
      SUM=SUM+U7
      IF (SUM-U8.LT.1.E-06.AND.SUM-ALTSUM.LT.1.E-06) GOTO 160
      GOTO 100
160   CRANK=(1.-SUM)*A*C0/(B+V*A*(ADS/DES+1))
      RETURN
      END
```

```
      SUBROUTINE ROOTS
C*******       NULLSTELLENSUCHE DER HILFSFUNKTION "CRANKO"          ***
      REAL*8 W(20),T(20)
      COMMON/BLOCK1/A,B,IANZ,ETA(80)/BLOCK2/W,T
      COMMON/BLOCK3/ADS,DES,D1,V,C0,IS,YL(2)
      EXTERNAL CRANKO
      I=IS+1
      IF (IS.EQ.1) I=IS
      II=IS-1
      VUG=AOG
      DO 1 MOD=1,2
      IF (IS-1) 7,7,8
8     XALT=0.
      UG=VUG
      OG=I**2*3.1415926**2/4.-0.001
      AOG=OG
6     GR=(UG+OG)/2.
      Y=CRANKO(GR,MOD)
      IF (Y) 3,4,5
3     OG=GR
      IF (ABS(XALT-GR).LT.0.001) GOTO 4
      XALT=GR
      GOTO 6
5     UG=GR
      IF (ABS(XALT-GR).LT.0.001) GOTO 4
      XALT=GR
      GOTO 6
4     P=YL(MOD)*D1/(A**2)
      II=II+1
      ETA(II)=P
1     CONTINUE
      RETURN
7     MOD=2
      VUG=-30.
      GOTO 8
      END


      REAL FUNCTION CRANKO (X,MOD)
      REAL*8 W(20),T(20)
      COMMON/BLOCK1/A,B,IANZ,ETA(80)/BLOCK2/W,T
      COMMON/BLOCK3/ADS,DES,D1,V,C0,IS,YL(2)
      Z=A*A*DES/D1
      XI=A*A*(ADS+DES)/D1
      SRT=((X+XI)**2-4*X*Z)
      IF (SRT.LT.0.) PAUSE' FEHLER: NEGATIVE WURZEL!'
      YL(1)=(-1.*(X+XI)+SQRT(SRT))/2.
      YL(2)=(-1.*(X+XI)-SQRT(SRT))/2.
      IF (X.LT.0.) GOTO 2
      SRK=SQRT(X)
      CRANK1=SRK*SIN(SRK)/COS(SRK)*A/(B/V)
      GOTO 1
2     SRK=SQRT(ABS(X))
      CRANK1=-SRK*TANH(SRK)*A/(B/V)
1     CRANKO=YL(MOD)-CRANK1
      RETURN
      END
```

```
      SUBROUTINE DAPOD1(D,N,ME,T,X,Y,V,TOL,S,M,KO)
      INTEGER*2 D,N,ME,M,KO,I,K,L,LOOP,Z5
      REAL*8    T,S,X,Y,V,TOL,Z,Z1,H,B1,C,HK,ZW1,ZW2,
     1       RES1,RES2,RES3,RES4,RES5,HL,SFQALT
      DIMENSION  X(20),Y(20),V(5),TOL(5),C(5,5),B1(5),H(5),
     1       RES1(20),RES2(20),RES3(20),RES4(20),RES5(20)
      IF (N.LT.1.OR.ME.LT.N)GOTO 10
      DO 2 K=1,N
      B1(K)=0.0D0
D      Z=TOL(K)
D      H(K)=1.0D-1*Z
D      H(K)=0.05*V(K)
D      TOL(K)=0.05
2     CONTINUE
      LOOP=M
      M=0
      Z5=0
      SFQALT=1.D10
1     M=M+1
1111  CONTINUE
      DO 3 K=1,N
      IF (V(K).EQ.0.) V(K)=1.D0
      H(K)=TOL(K)*V(K)/100.
      DO 4 L=K,N
      C(L,K)=0.0D0
4     CONTINUE
3     CONTINUE
      CALL FCT (ME,N,V,RES1)
      S=0.D0
      DO 51 I=1,ME
      S=S+(Y(I)-RES1(I))**2
51    CONTINUE
      CALL SWR(ILL)
      IF(ILL.EQ.0)RETURN
      WRITE (7,50) M,Z5,S,(V(I),I=1,N)
50    FORMAT (2I3,D13.5,4D13.4)
      IF (S.GT.SFQALT) GOTO 525
      GOTO 526
525   CONTINUE
      SFQALT=DMIN1(SFQALT,S)
      Z5=Z5+1
      DO 527 J=1,N
      V(J)=V(J)-B1(J)
      B1(J)=B1(J)*0.5D0
      V(J)=V(J)+B1(J)
527   CONTINUE
      GOTO 1111
526   CONTINUE
      Z5=0
      SFQALT=DMIN1(SFQALT,S)
      S=0.D0
```

```
      DO 113 I=1,N
113   B1(I)=0.D0
      V(1)=V(1)+H(1)
      CALL FCT (ME,N,V,RES2)
      DO 55 I=1,ME
      S=S+(Y(I)-RES2(I))**2
55    CONTINUE
      WRITE (7,50) M,Z5,S,(V(I),I=1,N)
      S=0.D0
      V(1)=V(1)-H(1)
      V(2)=V(2)+H(2)
      CALL FCT (ME,N,V,RES3)
      DO 56 I=1,ME
      S=S+(Y(I)-RES3(I))**2
56    CONTINUE
      WRITE (7,50) M,Z5,S,(V(I),I=1,N)
      S=0.D0
      V(2)=V(2)-H(2)
      V(3)=V(3)+H(3)
      CALL FCT (ME,N,V,RES4)
      DO 57 I=1,ME
      S=S+(Y(I)-RES4(I))**2
57    CONTINUE
      WRITE (7,50) M,Z5,S,(V(I),I=1,N)
      S=0.D0
      V(3)=V(3)-H(3)
      V(4)=V(4)+H(4)
      CALL FCT (ME,N,V,RES5)
      DO 58 I=1,ME
      S=S+(Y(I)-RES5(I))**2
58    CONTINUE
      WRITE (7,50) M,Z5,S,(V(I),I=1,N)
      S=0.D0
      V(4)=V(4)-H(4)
      DO 6 K=1,N
      HK=H(K)
      DO 7 L=K,N
      IF (L.EQ.K) GOTO 7
      HL=H(L)
      Z=0.
      DO 5 I=1,ME
      CALL SWR (ILL)
      IF (ILL.EQ.0) RETURN
      IF (L.EQ.2) ZW1=(RES3(I)-RES1(I))/HL
      IF (L.EQ.3) ZW1=(RES4(I)-RES1(I))/HL
      IF (L.EQ.4) ZW1=(RES5(I)-RES1(I))/HL
      IF (K.EQ.1) ZW2=(RES2(I)-RES1(I))/HK
      IF (K.EQ.2) ZW2=(RES3(I)-RES1(I))/HK
      IF (K.EQ.3) ZW2=(RES4(I)-RES1(I))/HK
      Z=Z+ZW1*ZW2
5     CONTINUE
```

```
      C(L,K)=Z
60    FORMAT (15X,D16.6)
7     CONTINUE
      Z=0.
      ZW1=0.
      DO 8 I=1,ME
      IF (K.EQ.2) ZW2=(RES3(I)-RES1(I))/HK
      IF (K.EQ.4) ZW2=(RES5(I)-RES1(I))/HK
      IF (K.EQ.3) ZW2=(RES4(I)-RES1(I))/HK
      IF (K.EQ.1) ZW2=(RES2(I)-RES1(I))/HK
      Z=Z+ZW2*ZW2
      ZW1=ZW1+ZW2*(Y(I)-RES1(I))
8     CONTINUE
      C(K,K)=Z
      B1(K)=ZW1
6     CONTINUE
      KO=1
      CALL DCHOL(C,B1,N,N,T,Z1,I,KO)
      I=0
      CALL SWR(ILL)
      IF (ILL.EQ.0) RETURN
      DO 9 K=1,N
600   IF (V(K)+B1(K)) 610,610,620
610   B1(K)=0.5*B1(K)
      GOTO 600
620   V(K)=V(K)+B1(K)
      IF (DABS(B1(K)).LE.0.01*DABS(V(K))) I=I+1
9     CONTINUE
      IF (I.EQ.N) GOTO 11
      IF (M.LT.LOOP) GOTO 1
      KO=3
11    CALL FCT (ME,N,V,RES1)
      S=0.D0
      DO 12 I=1,ME
      SF(I)=RES1(I)
      S=S+(Y(I)-RES1(I))**2
12    CONTINUE
      RETURN
10    KO=-1
      RETURN
      END
```

```
      SUBROUTINE DCHOL(A0,B0,D,N,EPS,DET,EX,CTR)
      INTEGER*2 D,N,EX,CTR,I,J,K,A1,A2
      REAL*8    A0,B0,EPS,DET,C,SUM
      DIMENSION A0(5,5),B0(5)
      IF (N.LT.1) GOTO 30
      EX=0
      DET=1.
      IF(CTR.EQ.0) GOTO 3
      C=A0(1,1)
      IF(DABS(C) .LE.EPS) GOTO 10
      IF (C.LT.0.0D0) GOTO 20
      C=DSQRT(C)
      A0(1,1)=C
      IF(N.EQ.1) GOTO 7
      DO 1 K=2,N
      A0(1,K)=A0(K,1)/C
1     CONTINUE
      DO 2 I=2,N
      C=0.
      A1=I-1
      DO 8 J=1,A1
      C=C+A0(J,I)**2
8     CONTINUE
      C=A0(I,I)-C
      IF(DABS(C).LE.EPS) GOTO 10
      IF (C.LT.0.0D0) GOTO 20
      C=DSQRT(C)
      A0(I,I)=C
      IF(I.EQ.N) GOTO 2
      A2=I+1
      DO 9 K=A2,N
      SUM=0.
      DO 11 J=1,A1
      SUM=SUM+A0(J,I)*A0(J,K)
11    CONTINUE
      A0(I,K)=(A0(K,I)-SUM)/C
9     CONTINUE
2     CONTINUE
7     DO 12 K=1,N
      DET=DET*A0(K,K)**2
4     IF(DABS(DET).LE.1.0D0) GOTO 5
      DET=DET*1.0D-20
      EX=EX+20
      GOTO 4
5     IF(DABS(DET).GE.1.0D-10) GOTO 12
      DET=DET*1.0D20
      EX=EX-20
      GOTO 5
12    CONTINUE
```

```
      IF(CTR.LT.0) GOTO 6
3     B0(1)=B0(1)/A0(1,1)
      IF (N.GT.1) GOTO 13
      B0(1)=B0(1)/A0(1,1)
      GOTO 6
13    DO 14 I=2,N
      SUM=0.
      A1=I-1
      DO 15 K=1,A1
      SUM=SUM+A0(K,I)*B0(K)
15    CONTINUE
      B0(I)=(B0(I)-SUM)/A0(I,I)
14    CONTINUE
      B0(N)=B0(N)/A0(N,N)
      A1=N-1
      DO 16 J=1,A1
      I=A1-J+1
      SUM=0.
      A2=I+1
      DO 17 K=A2,N
      SUM=SUM+A0(I,K)*B0(K)
17    CONTINUE
      B0(I)=(B0(I)-SUM)/A0(I,I)
16    CONTINUE
6     CTR=0
      RETURN
10    DET=0
      CTR=1
      RETURN
20    CTR=2
      RETURN
30    CTR=-1
      RETURN
      END
```

9.2. Symbole und Dimensionen

Symbol	Dimension	Bedeutung
D	$cm^2\ sec^{-1}$	Diffusionskoeffizient
k	dimensionslos	Verteilungskoeffizient eines Arzneistoffes zwischen Salbe und Wasser
λ	sec^{-1}	Adsorptionsgeschwindigkeitskonstante
μ	sec^{-1}	Desorptionsgeschwindigkeitskonstante
R	dimensionslos	Verhältnisfaktor $R = \lambda/\mu$
t	sec	Meßzeit
q	cm^2	Fläche einer Diffusionsschicht
x	cm	Ortsvariable der Diffusionsschicht
T	K	absolute Temperatur
c_s	g/ml	Sättigungskonzentration eines Arzneistoffes
l	cm	Länge der Salbenschicht
a	cm	Länge der Wasserschicht
M_t	g	Masse Arzneistoff in der Salbe zur Zeit t
M_o	g	Masse Arzneistoff in der Salbe zur Teit t = 0

Symbol	Dimension	Bedeutung
M_∞	g	Masse Arzneistoff in der Salbe für $t \to \infty$
m_t	g	Masse Arzneistoff im Wasser zur Zeit t
m_o	g	Masse Arzneistoff im Wasser zur Zeit $t = 0$
m_∞	g	Masse Arzneistoff im Wasser für $t \to \infty$
c_t	g/ml	Konzentration des Wirkstoffes im Wasser zur Zeit t
c_∞	g/ml	Konzentration des Wirkstoffes im Wasser für $t \to \infty$
c_o	g/ml	Konzentration des Wirkstoffes in der Salbe zur Zeit $t = 0$
S_o	g/ml	Konzentration des adsorbierten Arzneistoffes in der Salbe zur Zeit $t = 0$
S	g/ml	Konzentration des adsorbierten Arzneistoffes in der Salbe zur Zeit t
Q_{FL}	%	flüssiger Anteil der Bestandteile der Salbengrundlage
F_A	cm^2	Fläche des Resonanzsignals der Methylenprotonen im festen Zustand der Salbe

Symbol	Dimension	Bedeutung
F_B	cm^2	Fläche des Resonanzsignals der Methylenprotonen im flüssigen Zustand der Salbe
M_A	dimensionslos	Molekulargewicht des flüssigen Anteils der festen Substanz
M_B	dimensionslos	mittleres Molekulargewicht der geschmolzenen Salbengrundlage
N_A	dimensionslos	Anzahl der Methylenprotonen des flüssigen Anteils der festen Substanz
N_B	dimensionslos	Anzahl der Methylenprotonen der geschmolzenen Salbengrundlage
S_f	%	mittlerer relativer Fehler
r	dimensionslos	Korrelationskoeffizient
FG	dimensionslos	Freiheitsgrad

Symbole, die hier nicht erläutert sind, stehen im Text an besonderer Stelle und sind dort erklärt.

9.3. Literaturverzeichnis

1. Münzel,K., Büchi,J. und Schultz,O.E.
   Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart 1959
2. Lachman,L., Lieberman,H.A. und Kanig,J.L.
   Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia 1976
3. Ritschel,W.A.
   Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart 1973
4. Ritschel,W.A.
   Dtsch. Apoth.-Ztg., 108, 1029 (1968)
5. Malkinsohn,F.D. und Rothman,S.
   "Percutanious Absorption" in "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, normale und pathologische Physiologie der Haut I" von Jadassohn,J., Suppl. Vol.3, Springer Verlag Berlin, 90 (1963)
6. Barr,M.
   J. Pharm. Sci., 51, 395 (1962)
7. Heerklotz,P.
   Diss. rer. nat., Kiel (1973)
8. Voigt,R. und Falk,G.
   Pharmazie, 23, 709 (1968)
9. Whitworth,C.W.
   J. Pharm. Sci., 57, 1540 (1968)
10. Moelwyn und Hughes
    Physikalische Chemie, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2.Auflage 1965
11. Hüttenrauch,R.
    Pharmazie, 25, 169 (1970)
12. Karlson,P.
    Kurzes Lehrbuch der Biochemie, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 8.Auflage 1972
13. Higuchi,T.
    J. Pharm. Sci., 50, 874 (1961)
14. Günther,H.
    NMR-Spektroskopie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973

15. Chapman,D.
The Structure of Lipids, Methuen & Co. Ltd., London 1965
16. Gstirner,F. und Bodenbach,H.J.
Arch. Pharmaz., 296, 487 (1963)
17. Gstirner,F. und Bodenbach,H.J.
Arch. Pharmaz., 296, 607 (1963)
18. Gstirner,F. und Bodenbach,H.J.
Arch. Pharmaz., 296, 184 (1963)
19. Boelter,J.
Fette, Seifen, Anstrichmittel, 75, 593 (1973)
20. Lange,J. und Jochinke,H.
Fette, Seifen, Anstrichmittel, 67, 89 (1965)
21. Seher,A.
Fette, Seifen, Anstrichmittel, 73, 481 (1971)
22. Wisser,H., Loncin,M. und Lasar,T.
Fette, Seifen, Anstrichmittel, 77, 480 (1975)
23. Lietz,G.
APV - Informationsdienst, 15, 77 (1969)
24. Führer,C.
APV - Informationsdienst, 15, 87 (1969)
25. Gstirner,F. und Bodenbach,H.J.
Pharm. Acta Helv., 38, 235 (1963)
26. Jost,W.
Diffusion, Methoden der Messung und Auswertung, Steinkopf Verlag, Darmstadt, 2.Auflage 1972
27. Weindrich,H.
Diss. rer. nat., Bonn (1976)
28. Wilson,A.H.
Phil. Mag., 39, 288 (1948)
29. Hansch,C. und Muir,R.M.
J. Amer. Chem. Soc., 85, 2817 (1963)
30. Higuchi,W.I.
J. Pharm. Sci., 51, 802 (1962)

31. Barrer,R.M.
Diffusion in and through Solids, Cambridge University Press, London 1951

32. Jost,W.
Diffusion in Solids, Liquids and Gases, Academic Press, Inc., New York 1952

33. Higuchi,W.I. und Higuchi,T.
J. Pharm. Sci., 49, 598 (1960)

34. Feige,R.
Diss. rer. nat., Bonn (1977)

35. Box,G.E.P. und Lucas,H.L.
Biometrics, 46, 77 (1959)

36. Stauff,J.
Kolloidchemie, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960

37. Rudolff,H.
Diss. rer. nat., Kiel (1969)

38. Münzel,K.
J. Soc. Cosmetic Chemists, 19, 289 (1968)

39. Sachs,L.
Statistische Auswertungsmethoden, Springer Verlag, Berlin, 2.Auflage 1969

40. Documenta Geigy
Scientific Tables, 7th Edition, New York 1976

Diese Arbeit wurde im November 1975 am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Bonn begonnen und im Oktober 1978 abgeschlossen.

Herrn Professor Dr. F. Müller, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstand, danke ich recht herzlich für die mir gewährte Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit und für die stete Bereitschaft zur Diskussion.

Meine Akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:
Domenjoz, Glombitza, Kalbhen, Kating, Müller,
Puff, Roeder, Roth, Steiner, Thofern, Tschesche,
Vielstich, Wiedemann, Zymalkowski

L E B E N S L A U F

Name	:	Vorreuther
Vornamen	:	Reinhart, Rudolf
Geburtsdatum	:	16. September 1952
Geburtsort	:	Köln
Eltern	:	Rudolf Paul Vorreuther, Fach-Drogist Marlene Vorreuther, geb. Gaenger, Apothekerassistentin
Ausbildungsgang	:	
Abitur	:	28. Mai 1971, Staatl. Friedrich - Wilhelm - Gymnasium, Köln
Studium	:	Pharmaziestudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn WS 1971/72 - WS 1974/75
Staatsexamen	:	14. April 1975
Pharmaziepraktikantenzeit	:	1. Mai 1975 - 31. Oktober 1975, Apotheke am Brüsseler Platz, Köln
Approbation	:	27. Juli 1976, Düsseldorf
Promotion	:	ab 1. November 1975 am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Bonn, wobei das erste halbe Jahr als Pharmaziepraktikantenzeit zählte